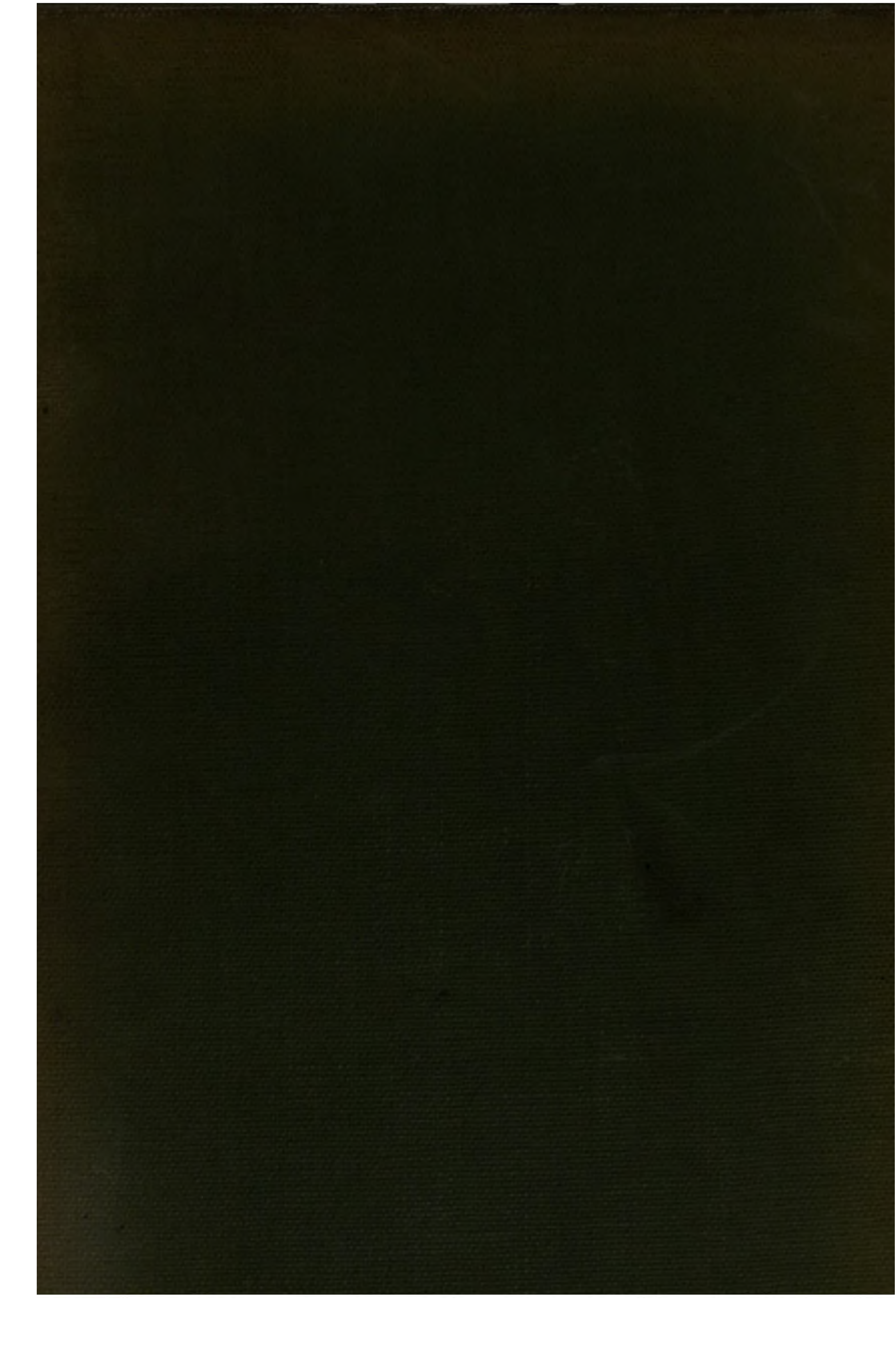
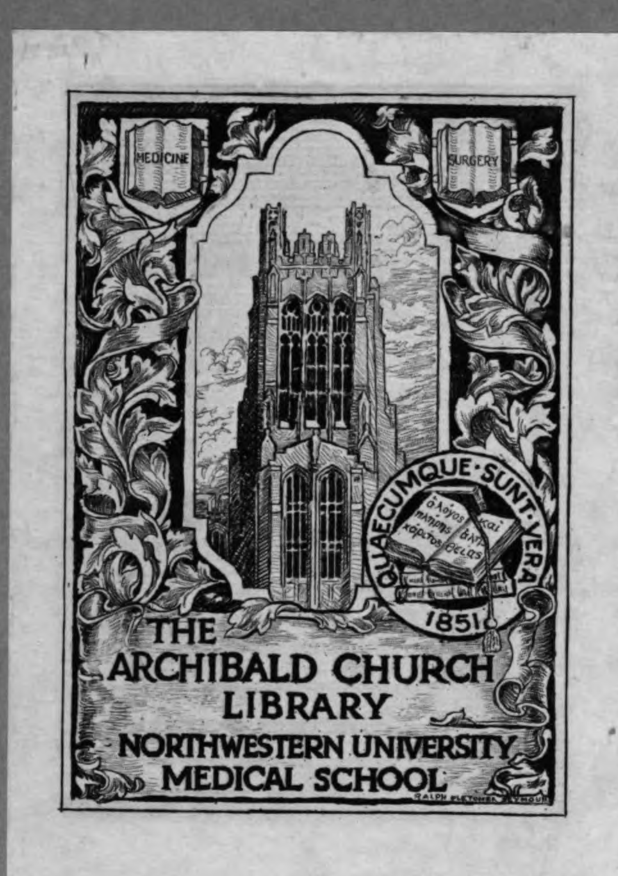
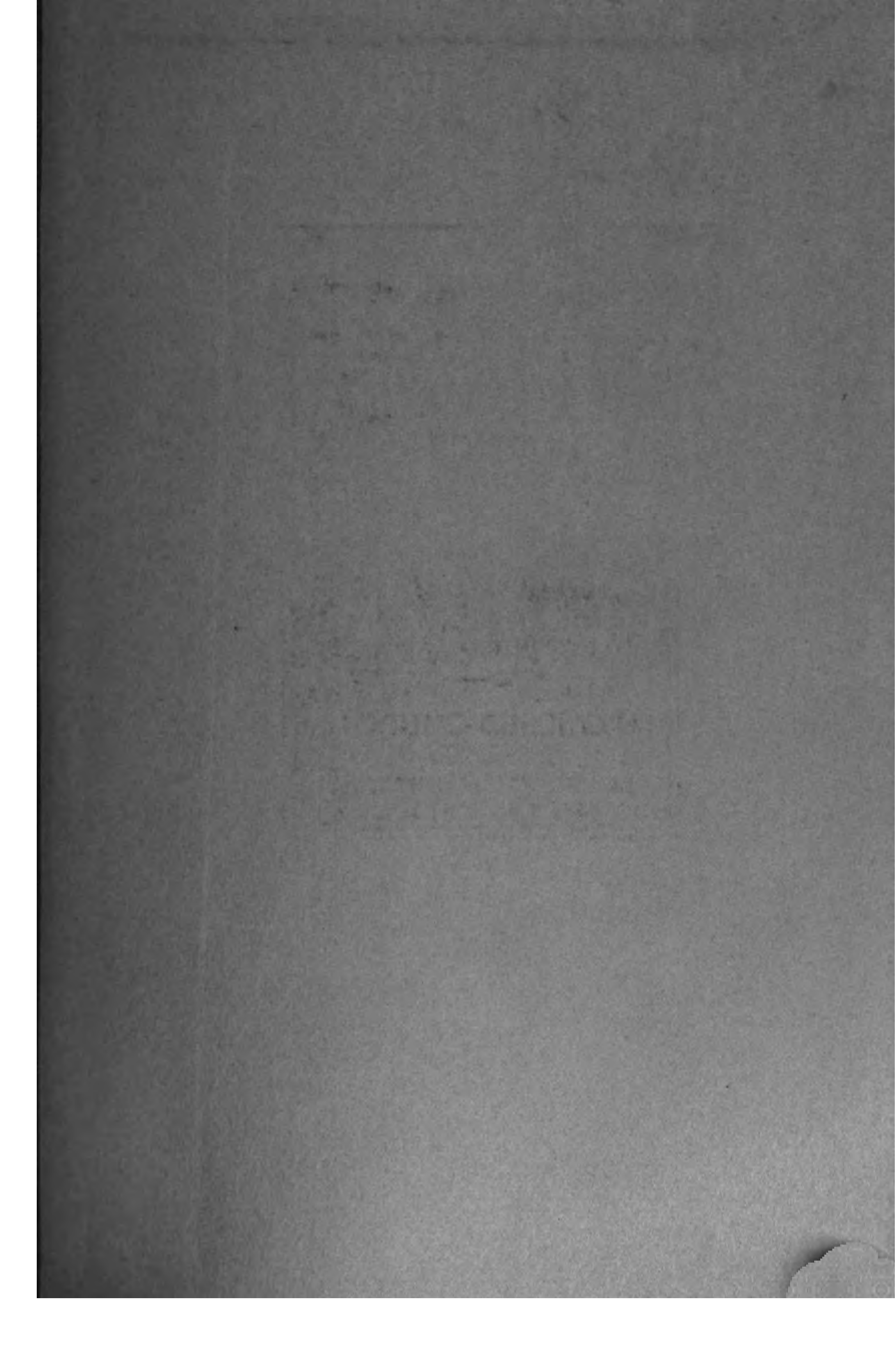
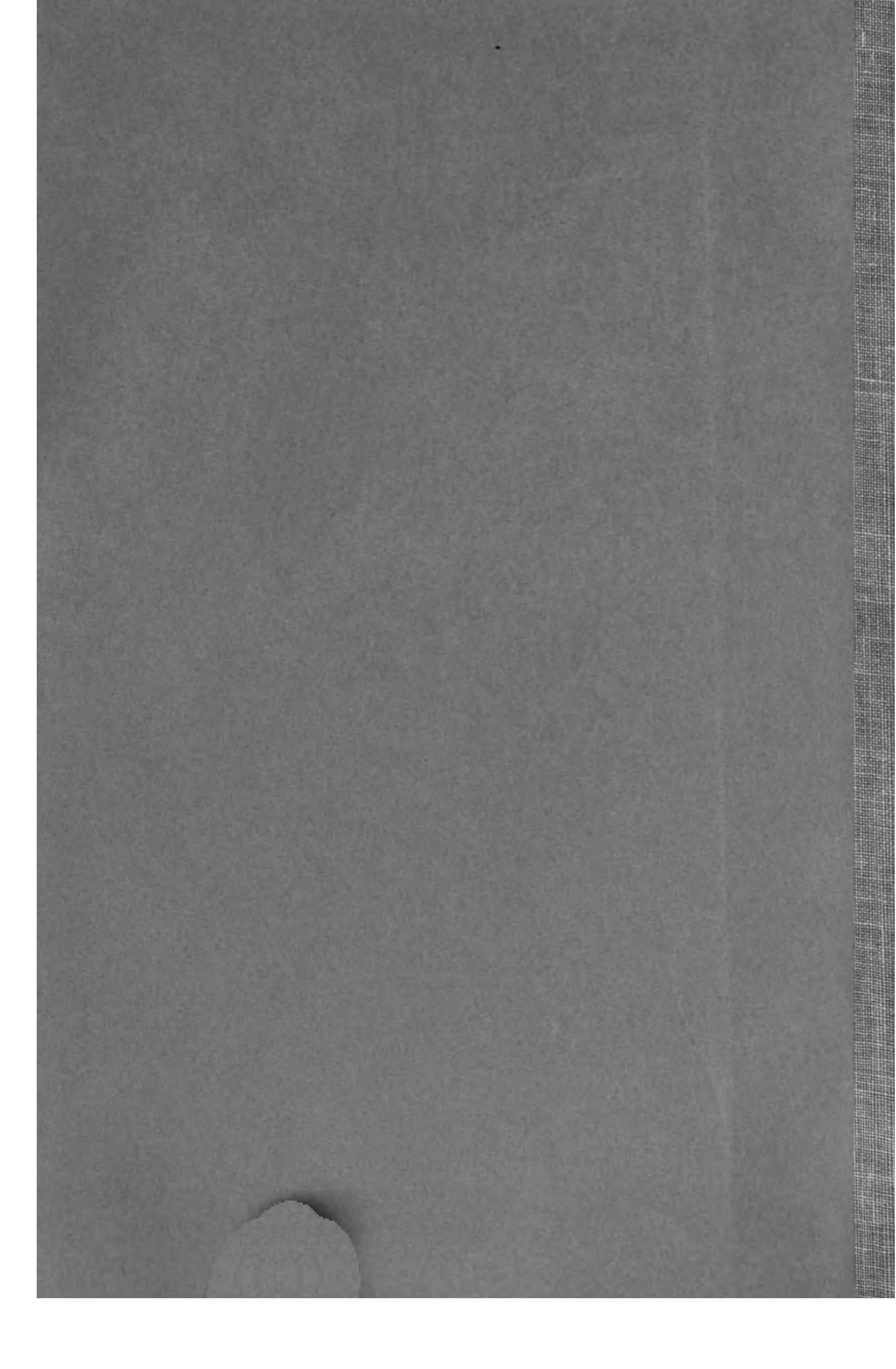



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL





Y 858

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

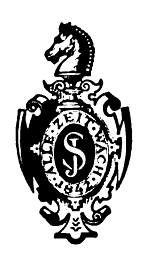
KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

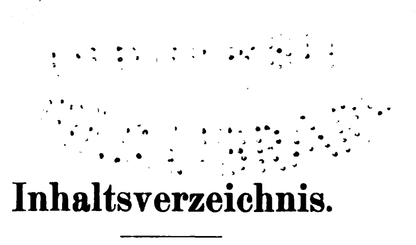
148. BAND

MIT 156 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1925

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig



Inhaltsverzeichnis.

1. Heft. (Ausgegeben am 12. Dezember 1924.) Seite

2. Heft. (Ausgegeben am 9. Februar 1925.)

3. Heft. (Ausgegeben am 4. April 1925.)



Sklerodermie im Säuglingsalter.

Bemerkung zur Arbeit von Dr. Walter Kneschke in dieser Zeitschrift Bd. 146 Heft 1.

Von

Dr. **Klaus Keilmann**, Offenbach a. M.,

Facharzt für Säuglings- und Kinderkrankheiten.

(Eingegangen am 14. Juni 1924.)

Gleich zu Beginn seiner Ausführungen kommt *Kneschke* zum Schluß, daß alles in allem 26 Fälle von Säuglingssklerodermie beschrieben sind. Eine scharfe Trennung der Fälle von sog. Säuglingssklerodermie und echter Sklerodermie ist dabei nicht durchgeführt, was wir in der ganzen Arbeit vermissen.

Der von *Kneschke* beschriebene Fall gehört sicher in das Krankheitsbild der echten Sklerodermie, hat aber nichts mit der sog. Sklerodermie im Säuglingsalter zu tun. Die Gegenüberstellung der klinischen Erscheinungen und der histologischen Befunde in dem von *Kneschke* festgelegten Fall und den bei der sog. Säuglingssklerodermie beobachteten Symptomen zeigt wesentliche Unterschiede, die eine Identifizierung beider Krankheitsbilder nicht erlauben.

Werden bei der sog. Säuglingssklerodermie nie die peripherischen Teile befallen, so sehen wir bei dem Fall *Kneschke*, daß hier gerade diese Teile ergriffen sind (Beginn an den Beinen, dort auch die stärksten Veränderungen; Lokalisation an den Unterarmen). Nie sind elfenbeinfarbige Hautveränderungen bei der sog. Säuglingssklerodermie beschrieben, ganz besonders aber nicht irgendwelche „typische Nasenumformungen". Der histologische Befund des von *Kneschke* beschriebenen Falles, mit Verdickung des Bindegewebes und der kollagenen Fasern der erkrankten Haut, dem vollkommenen Freibleiben des subcutanen Fettgewebes, ist derjenige, welcher bei Sklerodermie der Erwachsenen im Stadium der Induration beschrieben wird.

Nach *Kneschke* wäre die Beteiligung des subcutanen Fettgewebes bei der sog. Säuglingssklerodermie nicht etwas Neues und meine neue Namengebung keineswegs gerechtfertigt. Es wird dazu bemerkt, daß bei der echten Sklerodermie die Beteiligung der bindegewebigen Fettsepten und ein Schwund des Fettgewebes bekannt ist. Bei der circumsripten, symmetrischen Fettsklerose findet man im histologischen Bilde weder das eine noch das andere. Es handelt sich dort um eine ödematöse Quellung der Septen zwischen den Fettzellen mit den beschriebenen charakteristischen Zelleinlagerungen.

Weiterhin glaubt *Kneschke* sagen zu dürfen, „daß die Fälle von *Keilmann* und *Bernheim-Karrer* und vielleicht noch einige andere der Tabelle, gar keine Fälle von Sklerodermie sind, sondern zu dem von *Finkelstein* beschriebenen und beim Säugling ebenso seltenen Krankheitsbild der circumscripten, symmetrischen Fettsklerose gehören."

Daraus muß ich den Schluß ziehen, daß *Kneschke* meine von ihm zitierte Arbeit nicht gelesen hat.

Die circumscripte, symmetrische Fettsklerose ist eine Krankheit sui generis und hat nichts mit der echten Sklerodermie zu tun. Daher ist auch eine neue Namengebung gerechtfertigt. Das alles wird durch Beobachtungen an anderen Fällen bestätigt. Das Vorkommen der echten Sklerodermie im Säuglingsalter ist niemals geleugnet worden.

Studien zur Genese des normalen Oberhautpigmentes.

Von

Dr. med. **Carl Moncorps.**

(Aus der II. medizinischen Universitätsklinik — Vorstand: Prof. *F. v. Müller* — und der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten — Vorstand: Prof. *L. Ritter v. Zumbusch* — der Universität München.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Juni 1924.)

Der gegenwärtige Stand der Pigmentfrage wird durch die beiden Referate von *Bloch* und *Meirowsky* auf der vorletzten Tagung südwestdeutscher Dermatologen am besten gekennzeichnet: ohne eine Basis der Einigung zu finden, standen sich die Ansichten beider Forscher diametral entgegen.

Bloch mit seiner Schule sieht auf Grund seiner Dopaversuche die Bildung des normalen Oberhautpigmentes als vorwiegend spezifisch fermentativen und oxydativen Prozeß an, zu dessen Ablauf aus dem Säftestrom das Dioxyphenylalanin oder ein ihm sehr nahestehender Körper an die Zelle als Vorstufe herangeführt werden muß. Den pigmentführenden Zellen der Cutis wird, soweit es sich um die kleineren, oberflächlich im Papillarkörper gelegenen Zellen handelt, die Fähigkeit zur Pigmentbildung abgesprochen; sie werden als Chromatophoren aufgefaßt. Treffend bezeichnet *Gans* diese Anschauung als mehr humorale Hypothese.

Dieser gegenüber vertritt *Meirowsky* und seine Anhänger die celluläre Auffassung. Auf Grund der Untersuchungen von *Jarisch*, *Unna*, *Rössle*, *Kreibich*, *Bohn* und *Meirowsky* und der phylogenetisch begründeten Verteilung des Pigmentes in der Haut wird die Entstehung der Pigmentmuttersubstanzen und des Melanin in die Zelle selbst verlegt. Das Präpigment wird als aus dem Kern stammend angesehen; sämtliche Pigmentzellen der Cutis können ihr Pigment selbst bilden. (*Schwalbe*, *Fischl*, *Toldt* u. a.) *Meirowsky* betont die Schwierigkeit der Unterscheidungsmöglichkeit zwischen diesen bindegewebigen Melanoblasten und den gelegentlich abfließendes Pigment phagocytierenden Zellen der Cutis.

Von nachträglich erschienenen Arbeiten verdienen die Untersuchungen *Lignacs* Erwähnung; das Präpigment ist wahrscheinlich ein Ortho- oder Paradioxybenzolderivat und das Melanin wird als Endprodukt einer Polymerisation von Chinonen angesehen. Der Abtransport des Pigmentes geschieht auf dem Blut- oder Lymphwege; in den Inguinaldrüsen konnte *Lignac* ein oxydatives Ferment nachweisen. *Keye* konnte neuerdings die Befunde *Lignacs* am Pferd bestätigen. Einen Grund zur Annahme oxydativer oder anderer Fermente in der lebenden Haut kann *Lignac* nicht sehen; die Pigmentierung wird als Dissimilationsvorgang aufgefaßt.

Meirowsky, *Thannhauser* und *Weiß* betonen, daß es bisher nicht gelungen sei, einen Beweis für die Entstehung des Epidermispigmentes aus einer besonderen Vorstufe des Säftestroms zu erbringen, da das Dioxyphenylalanin weder im Säfte-

strom aufgefunden, noch diese Substanz als Eiweißbruchstück bei der chemischen oder fermentativen Hydrolyse menschlichen Eiweißes nachgewiesen werden konnte.

Eine ganze Reihe von Stoffwechselprodukten und Substanzen wurde als Pigmentmuttersubstanz angesprochen: Tyrosin (*Fürth* und *Jerusalem*; *Przibram*; *Dembowski* und *Brecher*; *Gessard*; *Brahn* und *Schmidtmann*; *Rothmann, St.*; *Kutschera-Aichbergen*), Dioxyphenylcystein (*Salkowski* und *Brahn*), Tryptophan (*Eppinger, Fasal, Spiegler, Salkowski*), Phenole, Oxydation und Polymerisation zu Chinonen (*Stoltzenberg* und *Stoltzenberg-Bergius*), Ortho- oder Paradioxybenzolderivate (*Lignac*). Adrenalin (*Bittorf, Leschzciner, Neuberg*), Harnsäure und Purinbasen (*Bauer*). Dioxyphenylamin oder Dioxyphenylcystein (*Bittorf*). Dioxyphenylalanin (*Bloch* und seine Schule).

Thannhauser und *Weiß* gelang es in neuerer Zeit, im Harn von 2 Kranken mit Melanosarkom ein Melanogen als ein Brenzkatechinderivat, als Homoprotokatechusäure, zu identifizieren. Diese Substanz ist nicht identisch mit der die Thormälensche Probe gebenden Substanz. Für das als Homoprotokatechusäure wahrscheinlich gemachte Brenzkatechinderivat dürfte als Vorstufe, da das Dioxyphenylalanin (*Guggenheim, Bloch*) als Eiweißbruchstück bei der chemischen oder fermentativen Hydrolyse menschlichen Eiweißes unbekannt ist, das Tyrosin und das Phenylalanin in Frage kommen. Normalerweise geht nach den Untersuchungen *Neubauer's*, *Dakin's* u. a. der Abbau des Tyrosins im wesentlichen *über die Oxyphenylbrenztraubensäure nicht* zur Brenzkatechinessigsäure (Homoprotokatechusäure) sondern zur Hydrochinonessigsäure (Homogentisinsäure).

Phenylalanin (CH_2–$CHNH_2$–$COOH$) → Tyrosin (OH; CH_2–$CHNH_2$–$COOH$) → p = Oxyphenylbrenztraubensäure (OH; CH_2–CO–$COOH$) → Hydrochinonessigsäure (Homogentisinsäure) (OH, OH; CH_2–$COOH$)

Dioxyphenylalanin (OH, OH; CH_2–$CHNH_2$–$COOH$) → Dioxyphenylbrenztraubensäure (CH_2–CO–$COOH$) → Brenzkatechinessigsäure (Homoprotokatechusäure) (OH, OH; CH_2–$COOH$)

Im Hinblick auf die Ausscheidung eines Brenzkatechinderivates (Homoprotokatechusäure) in den 2 Fällen menschlicher Melanosarkomatose von *Thannhauser* und *Weiss*, wo wir es bei dem neoplasmatischen Vorgang mit der Bildung abnormer Pigmentmassen zu tun haben, schien

es uns nicht unwichtig, zunächst nachzuprüfen, ob Brenzkatechinderivate als normale Harnbestandteile anzusehen sind.

Nach *Baumann* ist das Brenzkatechin, welches vermutlich aus der Pflanzennahrung stammt, im menschlichen Harn wenn auch kein normaler, so doch häufiger Bestandteil; im Pferdeharn soll nach Angabe desselben Untersuchers Brenzkatechin ein regelmäßiger Bestandteil sein und die Dunkelung des Harns von der Oberfläche nach der Tiefe bedingen. *Ebstein* und *Müller* wiesen bei einem sonst gesunden Kind von $1^1/_2$ Jahren Brenzkatechin im Harn nach; die Bräunung des Harns und das Hinterlassen von braunen Randstreifen in der Wäsche führten die Untersucher zur Feststellung des Brenzkatechin.

Die Nachprüfung der *Baumann*schen Angabe über das Brenzkatechin als normalem Bestandteil des Pferdeharns führte zu negativen Ergebnissen.

Sowohl unter Beibehaltung der *Baumann*schen Arbeitsmethode, als auch nach Modifizierung derselben (*Thannhauser*) konnte in keinem Fall Brenzkatechin einwandfrei nachgewiesen werden.

Verarbeitet wurde der Harn von 2 braunen Wallachen und einer braunen Stute, und zwar von jedem Tier frisch 2 l in getrennten Versuchen, die Sektionen ergaben in keinem Falle Melanosarkomatose.

Nach Zerlegung des Bleiacetatniederschlages durch H_2S und nachfolgender Einengung des Filtrates bis zur Trockene gelang es wohl, mit Eisenchloridlösung eine Grünfärbung zu erzielen, doch schlug diese innerhalb 1 Sekunde in schmutzigbraun um. Eine einwandfreie Brenzkatechinreaktion mißlang.

Das von uns vermutete ständige Vorkommen von Brenzkatechinderivaten im Harn melanotischer Schimmel konnte mangels geeigneten Untersuchungsmaterials nicht bewiesen werden.

Wir versuchten nun, für die von uns vermuteten Beziehungen des normalen intermediären Abbauproduktes des Tyrosins, der *Paraoxyphenylbrenztraubensäure*, zu der normalen Pigmentgenese experimentelle Unterlagen zu gewinnen.

Die Paraoxyphenylbrenztraubensäure[1]), synthetisch dargestellt nach *Erlenmeyer* und *Frommherz*, ist ein rötlich-weißer krystallinischer Körper, leicht in Wasser löslich, in wässeriger Lösung luft- und wärmebeständig. Auch bei wochenlangem Stehen in Licht und Wärme bleibt die Lösung völlig farblos. Eine Bestimmung der H-Ionenkonzentration nach *Michaelis* ergab p_H 5,9 für eine 2 promill. Lösung.

Eisenchloridreaktion:

Die 2 promill. Lösung nimmt nach Zusatz von 1—2 Tropfen einer verdünnten $FeCl_3$-Lösung eine satt violette Farbe an (ohne Trübung oder Niederschlag). Die Farbreaktion ist für 18—24 Stunden beständig, bei Verbleiben der mit $FeCl_3$ versetzten Lösung für 12 Stunden im Paraffinschrank hellt sich die Farbe etwas auf. Ein Niederschlag oder Trübung entsteht auch hier nicht.

[1]) Die benötigten Versuchsmengen danke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Otto Neubauer*.

Bei sämtlichen Versuchen wurde eine 2promill. Lösung verwandt; Metallinstrumente wurden bei den Versuchen nicht benützt. Die Reagensgläser usw. wurden vor Gebrauch $^1/_2$ Stunde in Aq. bidest. ausgekocht.

Zunächst galt es festzustellen, ob die Reaktion in ihrem kolorischen Verhalten durch Zusatz von mechanisch aufgeschlossenem Organbrei verändert wird oder nicht.

Vergleichsweise wurden Muskelsubstanz, Fett, Bindegewebe, albinotische Haut von Menschen und Meerschweinchen und frische pigmentführende menschliche Haut verarbeitet. Die Organe wurden möglichst frisch in den Versuch eingebracht, d. h. 10 bis 35 Minuten nach der Entnahme vom lebenden Individuum.

Von jedem Organ wurde ungefähr die gleiche Menge verwendet, auf dem Gefriermikrotom in ca. 15—20 μ dicke Schnitte zerlegt und mit möglichst wenig, in Wasserdampf sterilisiertem Quarzsand verrieben. Die Verarbeitung der Haut geschah derart, daß sie parallel zu ihrer Oberfläche in möglichst feine, 8—10 μ dicke Schnitte zerlegt wurde; durch mikroskopische Kontrolle gelang es im Versuch, nur die etwa die Papillenhöhe ausmachende Schicht zur Verwendung zu bringen. Der Quarzsandorganbrei wurde für 24 Stunden unter aus beigefügter Tabelle ersichtlichen Versuchsbedingungen den mit ca. 10—15 ccm 2promill. Paraoxyphenylbrenztraubensäurelösung gefüllten Reagensgläsern zugesetzt. Nach 24stündigem Stehen wurde nach vorherigem Schütteln der Reagensglasinhalt filtriert und die Eisenchloridreaktion angestellt.

Zusatz	Temp.	Flüssigkeit	Brei	Filtrat	$FeCl_3$-Reaktion
Quarzsand . .	37°	farblos	grau	farblos	dunkelviolett
" . .	60°	"	"	"	violett
Quarzsand- . .	37°	"	grau-	opal	dunkelviolett
Muskelbrei . .	60°	"	rötlich	"	violett
Quarzsand verr.	37°	"	grau	farblos	dunkelviolett
Albinot. Haut .	60°	"	"	"	violett
Mit Quarzsand verr. *gekochte* Gefrierschn., pigment. Haut	37°	"	"	"	dunkelviolett
	60°	"	"	"	violett
Quarzsand verr. *frische,* pigment. Haut .	37°	"	"	"	*gelbrot*
	60°	"	"	"	violett, Stich ins Rötliche

Das Ergebnis des Vorversuches ist die Feststellung, daß mit Quarzsand verriebene, *frische pigmentführende Haut zwischen Zimmertemperatur und ca. 60° die Eisenchloridreaktion in charakteristischer Weise von violett zu ausgesprochen gelbrot verändert.* Bei gleicher Versuchsanordnung zeigen mit Quarzsand verriebene, albinotische oder gekochte Haut und mesodermaler Organbrei diesen Farbumschlag nicht; ebenso fällt die $FeCl_3$-Reaktion negativ aus bei Verarbeitung von Haut, welche längere Zeit in Formalin fixiert und nachher gründlich gewässert wurde. Die obere Temperaturgrenze bei der der Versuch eben noch in positivem Sinne abläuft, liegt bei ca. 60°.

Der Ausfall der Versuche macht es wahrscheinlich, daß die pigmentierte Haut, speziell die die pigmentbildenden Zellen enthaltende Schicht, ein Agens enthält, welches einerseits den geprüften mesodermalen Organen, gekochter und albinotischer Haut zu fehlen scheint, und andererseits die Reaktion von 2promill. Paraoxyphenylbrenztraubensäurelösung gegenüber Eisenchlorid von satt violetter Farbe zu dem ausgesprochen gelbroten Farbton umschlagen läßt.

Wir untersuchten nun die Einwirkung unserer Substanz auf Gefrierschnitte möglichst frischer, pigmentführender Haut mikroskopisch.

Die Technik war folgende: Frisch gewonnene Hautstückchen werden möglichst lebensfrisch in 3proz. Agar-Agarmasse eingebettet, deren Temperatur hierbei 40—42° nicht überschreitet. Das Einbettungsmaterial ist für unsere Versuchsflüssigkeit indifferent. Die ca. 10 μ dicken Schnitte wurden direkt in der Versuchsflüssigkeit aufgefangen und verbleiben darin 24—36 Stunden bei Zimmertemperatur oder 37°. Nach Möglichkeit wurden die Schnitte serienweise abwechselnd in 2promill. Paraoxyphenylbrenztraubensäurelösung und in dest. H_2O aufgefangen.

Die Flüssigkeit blieb stets klar und farblos. Makroskopisch wiesen die in die Versuchsflüssigkeit eingebrachten Schnitte nach 24 Stunden meist einen eben wahrnehmbaren graugrünbraunen Hauch auf; mitunter vermißten wir auch diese Erscheinung.

Nach kurzem Abspülen in Aq. dest., Aufziehen der Schnitte mittels Capillarattraktion auf den Objektträger, Entwässern in aufsteigendem Alkohol, Aufhellen in Xylol und Einschließen in Kanadabalsam wurden die Schnitte serienweise untersucht, größtenteils ungefärbt, zum Teil nachgefärbt mit polychromem Methylenblau und nach *Unna-Pappenheim*.

Der Vergleich mit den Nativschnitten, welche nach bekannten Prinzipien zum Teil ungefärbt, zum Teil gefärbt eingeschlossen wurden, zeigte folgendes:

1. *Eine ausgesprochene Verstärkung und Vermehrung der Pigmentteilchen, in erster Linie im Stratum cylindricum und dann auch im Stratum spinosum bis an das Stratum granulosum, ferner im Matrixanteil des Haares. Im Nativpräparat unsichtbare oder kaum sichtbare Pigmentteilchen wurden erst durch die Behandlung mit der Versuchslösung der Betrachtung zugänglich gemacht. Die Reaktion ist in ein und demselben Präparat von wechselnder Stärke*; *Stellen an denen die Pigmentanhäufung ein Abgrenzen einzelner Zellen im Stratum cylindricum unmöglich macht oder zum mindesten stark erschwert, wechseln mit solchen, an denen die Pigmentteilchen nicht oder kaum stärker als im Nativpräparat tingiert sind.*

Die Pigmentteilchen der Basalzellen sind kappenförmig um den Kern angeordnet; am dichtesten scheinen sie uns an den der Hautoberfläche zugewandtem Zellpol gelagert zu sein.

2. Die pigmentführenden Zellen, besonders des Strat. cyl. zeigen eine leicht braune Protoplasmaverfärbung; dieselbe trat nicht gleichmäßig in allen Präparaten auf oder war wenigstens so schwach, daß ein objektiver Entscheid nicht möglich war. Die mittels Goldchlorid

durch *Langerhans* und auch von *Bloch* mittels Dopa sichtbar gemachten Dentridenzellen kamen deutlich zur Darstellung besonders in Schräg- und Flachschnitten. Die Mastzellengranula treten stärker als im Nativpräparat hervor.



Abb. 1. Präputialhaut, ungefärbter Nativschnitt, schwache Vergrößerung.

3. Der Schnitt in toto ist gleichmäßig ohne Bevorzugung eines bestimmten Gewebselementes hauchartig hell sepiabraun mit einem Stich ins Grünliche verfärbt.

4. Die pigmentführenden Zellen der Cutis geben keine eindeutigen Bilder und muß die Prüfung ihres Verhaltens unserer Substanz gegenüber noch weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

5. Die Farbe der Pigmentteilchen entspricht der des normalen Pigmentes und spielt zwischen gelb- bis schwarzbraun.

6. *Was die Intensität der Reaktion betrifft, so bleibt sie weit hinter der Dopareaktion Blochs zurück.* An schwächer pigmentierten Häuten sehen wir die Verstärkung und Vermehrung der Granula am überzeugendsten. Ebenso wie bei der Dopareaktion sind auch bei der Paraoxyphenylbrenztraubensäure-Reaktion weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden an Schnitten festzustellen, welche mit 1 promill. $AgNO_3$-Lösung behandelt wurden.



Abb. 2. Dasselbe Präp. wie Abb. 1 bei stärkerer Vergrößerung.

7. *Die Reaktion ist negativ an vitiliginöser Haut, an Paraffinschnitten und solchen, die der Temperatur von 100° vor dem Versuch ausgesetzt wurden.*



Abb. 3. Gleiche Präputialhaut wie Abb. 1 und 2 nach 24 St. Behandlung (37°) mit para-oxy-ph-br-tr. s. Lösung.

Es empfiehlt sich zu diesem Zweck die Schnitte aufgezogen 10—15 Minuten lang strömendem Wasserdampf auszusetzen und dann erst die beschickten Objektträger in die Lösung einzulegen.

Um über das Wesen der Reaktion uns Klarheit zu verschaffen, prüften wir vergleichsweise die Versuche sowohl der auf dem Boden einer humoralen Hypothese stehenden Untersucher (*Bloch* und seine Schule), als auch die der Vertreter einer cellulären Auffassung (*Meirowsky, Heudorfer, Lignac, Neubürger*). Die Ergebnisse kann ich nur kurz streifen:

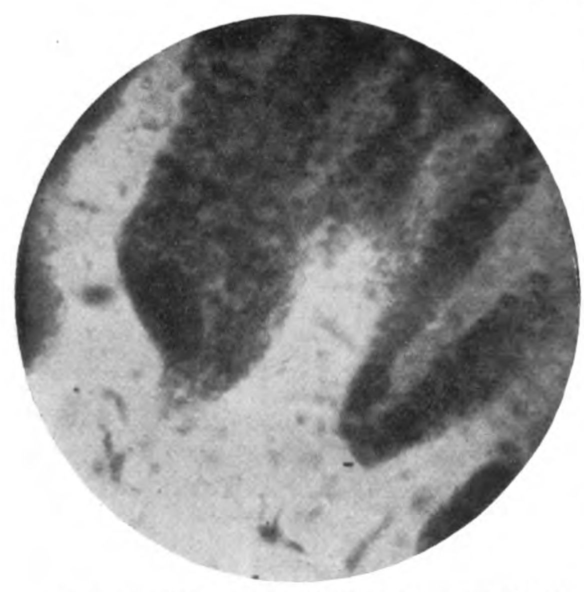


Abb. 4. Dasselbe Präp. wie Abb. 3 bei starker Vergrößerung.

Die Befunde *Blochs* konnten wir bestätigen; ebenso sahen wir bei der postmortalen Pigmentierung die gleichen Bilder wie *Meirowsky*. Im Gegensatz zu *Königstein* sahen wir mit *Neubürger* auch in Kochsalzlösung die Nachdunkelung auftreten. Auch die Belichtungsversuche *Lignacs* unterzogen wir einer Nachprüfung. Wir verwandten unfixierte und in 96 proz. Alkohol 8 Tage lang fixierte Menschenhaut in 3 Fällen und unfixierte frische Haut eines weißbraun gescheckten Meerschweinchens in 4 Versuchen. Bei letzterem hatten wir bei 4 Versuchen 3 negative Resultate. Bei der Menschenhaut sahen wir die von *Lignac* beschriebene Pigmentierung nach 4 bis 5stündiger Quarzlampenbestrahlung auftreten und die bei weiterer Bestrahlung folgende Depigmentierung nach frühestens 24 Stunden.

Auf Grund unserer Untersuchungen kamen wir zu einer Anschauung, die geeignet sein könnte, zwischen den divergierenden Auffassungen der einzelnen Forscher eine Brücke zu schlagen.

Die Bildung des normalen Oberhautpigmentes dürfte in der Weise vor sich gehen, daß das Pigment *in der Zelle selbst* gebildet wird, und zwar nicht in der von *Bloch* und seiner Schule vertretenen Annahme, daß die Pigmentmuttersubstanz fertig der Zelle angeboten und diese durch ein spezifisches Ferment zu gefärbtem Pigment umgewandelt wird. *Die Zelle selbst* dürfte vielmehr in der Lage sein, aus bestimmten, ihr durch den Säftestrom zugeführten Eiweißabbauprodukten das zur Pigmentbildung nötige Brenzkatechinderivat auf fermentativem Wege zu bilden (Brenzkatechinase).

Eine Stütze für unsere Auffassung dürfte die Prüfung weiterer Brenzkatechinderivate sein, deren Ergebnisse in folgendem nur kurz mitgeteilt seien.

Homoprotokatechusäure und Brenzkatechinbrenztraubensäure wurden nach der eingangs beschriebenen Technik mit Organbrei versetzt. Auch hier vermochte frische, pigmentführende Haut das kolorische Verhalten der 2 promill. Lösung einer verdünnten $FeCl_3$-Lösung gegenüber zu verändern. Es sei vorausgeschickt, daß auch im mikroskopischen Schnitt sich eine Verstärkung (granuläre Reaktion), wenn auch schwächer als mit Paroxyphenylbrenztraubensäure, beobachten ließ. Bei Brenzkatechinbrenztraubensäurenschnitten ist in der Regel das Stratum lucidum stärker tingiert.

Ferner zogen wir Dioxyphenylserin (2 promill.) in unsere Untersuchungen mit ein; die Lösung nimmt bei längerem Stehen eine hell-gelbbraune Farbe an, die nach 24 Stunden auch die Gefrierschnitte aufwiesen. Hier konnten wir keine stärkere Tinktion oder Vermehrung der Pigmentteilchen feststellen, vielmehr eher das Gegenteil: das Pigment schien uns vermindert, bzw. „ausgelaugt", das Gewebe zeigt eine eigenartig wabige Struktur unter starker Braunfärbung des Stratum lucidum.

Verhalten gegen verdünnte $FeCl_3$-Lösung.

2‰ Lösung von	Leerversuch ohne jegl. Zusatz	Nach Zusatz von Agar, Quarzsand, Muskel, vitiligin. Haut, gekochter Haut	Nach Zusatz von pigmentführender Haut	
			37°	60°
Brenzkatechinbrenztraubensäure	smaragdgrün, nach 5 Sek. gelbgrün		*tiefdunkelsmaragdgrün konstant*	tiefdunkelsmaragdgrün, bisweilen Aufhellung
Homoprotokatechusäure	gelbgrün, nach 24 Std. dunkelsmaragdgrün		*konstant gelbgrün*	gelbgrün, nach 1 Std. schmutzigschwarzgrün
Dioxyphenylserin	dunkelsmaragdgrün, nach 24 Std. schmutzigbraun		*hellgrün,* nach 2 Min. *hellgelb* (Stich ins Grünliche)	smaragdgrün, nach wenig Sekunden schwarzgrün

Unsere Anschauung über die Entstehung des normalen Oberhautpigmentes nimmt zwischen der von *Bloch* einerseits und *Meirowsky* andererseits vertretene Theorie eine vermittelnde Stellung ein.

An dem fermentativen Charakter der Pigmentbildung in den Zellen des Rete Malphigi wird festgehalten, jedoch das im Blut- oder Lymphstrom kreisende präformierte Präpigment abgelehnt und der Pigmentzelle selbst die Fähigkeit zugesprochen, aus bestimmten Eiweißspaltprodukten (Phenylalanin, Tyrosin) die Pigmentmuttersubstanz zu bilden. *Bloch* gebührt das Verdienst, als erster darauf hingewiesen zu haben, daß die Vorstufen des Pigmentes wahrscheinlich Brenzkatechinderivate sind.

Wir erblicken den Kernpunkt unserer Untersuchungen einerseits darin, daß intermediäre Eiweißstoffwechselprodukte, insbesondere das normale intermediäre Abbauprodukt des Tyrosin die Paraoxyphenylbrenztraubensäure, durch experimentelle Befunde sich zur normalen Pigmentgenese in Beziehung setzen ließen, und andererseits, daß sowohl durch die Ergebnisse der Organbreiversuche, wie durch die histologischen Befunde festgestellt wurde, daß frische pigmentierte Haut auf mehrere Brenzkatechinderivate eingestellt ist.

Die Bildung des Brenzkatechin aus Tyrosin, d. h. die Oxydation des Phenolrings in Orthostellung hat, worauf *Thannhauser* hinweist, im Organismus nur ein Analogon: die Bildung des Adrenalin in der Nebenniere, dessen Beziehung zur Pigmentbildung von den verschiedensten Seiten immer wieder ins Treffen geführt wird. Die Fähigkeit zur Orthooxydation kommt nach den bisherigen Befunden anscheinend nur der Oberhaut und der Nebenniere, beides Organe ektodermaler Abkunft, zu. Die Untersuchungen von *J. Rothmann* über qualitativ chemische Reaktionen der Brenzkatechinderivate im Ätherextrakt belichteter Kaninchenhaut dürften eine weitere experimentelle Stütze für unsere Erklärung sein.

Wichtige Argumente gegen die Auffassung des Kreisens der Pigmentvorstufen im Säftestrom erscheinen uns die auch von *Meirowsky* betonte Verteilung des Pigmentes nach phylogenetischen Gesetzen und ferner die konkreten, wenn auch nicht leicht zu deutenden Befunde von *Jarisch*, *Rössle*, *Meirowsky*, *von Szily*, *Unna*, *Kreibich* und *Bohn* über die Veränderungen am Zellkern der Melanoblasten. An Kontroversen am reichsten ist die Frage nach der Beteiligung von Fermenten am Pigmentbildungsprozesse. *Meirowsky* gibt die hohe Wahrscheinlichkeit fermentativer Vorgänge zu, jedoch nur im Sinne unspezifischer Oxydasen; *Bloch* hält an der Spezifität seiner Dopareaktion fest, und *Lignac* u. a. lehnen jegliche Fermenttätigkeit im Rete Malphigi ab.

Durch unsere Untersuchungen glauben wir einerseits für die von *Bloch* zuerst ausgesprochene Ansicht über Brenzkatechinderivate als

Präpigmente eine Stütze und andererseits einen Beitrag für die wahrscheinliche Mitwirkung von spezifischen Fermenten bei der Pigmentbildung zu bringen.

Die wohl charakterisierten Farbreaktionen in vitro anders zu erklären als durch Fermentwirkung, erschien uns gezwungen.

Ähnliche Versuche über das Verhalten von Dopa gegenüber Organbrei machte an der *Bloch*schen Klinik *Ducrey;* jedoch wird ihnen von *Meirowsky* jede Bedeutung abgesprochen. Die große Labilität und leichte Beeinflußbarkeit der Dopalösung gegen Alkalinität, Licht und Wärme setzen allerdings den Wert der *Ducrey*schen Versuche herab, erklären aber andererseits auch die der *Bloch*schen Hypothese widersprechenden Resultate.

Unsere Versuchlösungen sind schwer oxydierbar, und es dürfte unseren Ergebnissen eine größere Bedeutung zugemessen werden. Allerdings arbeiten wir in einer histochemisch komplizierten Umgebung und ist es schwer, die Wirkung anderer Oxydasen, wie z. B. die von *Graeff* in den Epidermiszellen nachgewiesene Polyphenoloxydase, voneinander in ihrer Wirkung abzugrenzen. Sicherlich sind die Vorgänge bei dem Umwandlungsprozeß der als Vorstufen wahrscheinlich gemachten Brenzkatechinderivate bis zum tingierten Pigmentteilchen noch von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängig und weitaus komplizierter, als daß der ganze Prozeß allein durch die fermentative Tätigkeit der melanoblastischen Zellen restlos erklärt werden könnte. Andererseits muß aber an der kaum zu leugnenden und in erste Linie zu stellenden Beteiligung von zur Bildung von Brenzkatechinderivaten befähigten spezifischen Fermenten festgehalten werden (*Brenzkatechinase*).

Die Frage, ob die Brenzkatechinase oder die Fermente an das Protoplasma gebunden sind, ob die Granula Orte erhöhter Fermentwirkung sind, läßt sich mit Sicherheit nach den bisherigen Untersuchungen nicht entscheiden; ebensowenig wissen wir Bestimmtes über die Art und das Wesen der Vorgänge, die das Präpigment von der ungefärbten Vorstufe bis zum tingierten Melaninteilchen durchläuft.

Für die Aktivierung der Fermenttätigkeit kommt als auslösender Faktor in Frage: Druck, Wärme oder Licht. Nach den Untersuchungen von *St. Rothmann*, die sich mit der lichtbewirkten Pigmentierung befassen, entspricht der Zustand nach Lichteinwirkung vollkommen dem Bild einer Sympathicustonusherabsetzung: Blutdruckherabsetzung, parallel verlaufende Herabsetzung des Blutzuckerspiegels, Erhöhung der Zuckertoleranz, scheinbare Herabsetzung der Adrenalinsekretion und Sinken des Tyronsinspiegels während der klinisch wahrnehmbaren Pigmentierung tief unter den normalen Wert. Der Tyrosinabfall beginnt, wenn das Minimum des Sympathicustonus erreicht ist, und dementsprechend dann, wenn der Pigmentierungsprozeß beginnt.

Rothmann folgert aus diesen seinen Befunden: bei Beginn der lichtbewirkten Pigmentierung schwinden aus der Blutbahn Substanzen, die

in erster Linie als Pigmentbilder in Frage kommen. Der Zusammenhang zwischen Sympathicushypotonie einerseits und Tyrosinschwund und Pigmentierung andererseits wird so gedeutet, daß primär die Sympathicus„lähmung" erfolgt, und zwar, daß das Licht seinen mittelbaren oder unmittelbaren Angriffspunkt an den sympathischen Nervenendigungen der Haut hat. Durch die generalisierte Sympthicustonusherabsetzung werden die Adrenalinvorstufen frei und dadurch wird die Einleitung des Pigmentierungsvorganges ermöglicht. In der Haut wird noch eine lokale Veränderung angenommen, die es ermöglicht, daß die Haut das Tyrosin zurückhält.

Wenngleich wir uns auch die Schlüsse *Rothmanns* nicht zu eigen machen wollen, so bleibt doch als experimenteller Befund die Tatsache, daß bei dem gesteigerten Pigmentierungsprozeß Tyrosin aus dem Säftestrom verschwindet. Das Verhalten der Tyronsinkurve während des Pigmentierungsprozesses dürfte zunächst einmal eine weitere Stütze für unsere Anschauung sein, daß als Vorstufe unspezifische Eiweißspaltprodukte an die Zelle herangeführt werden und erst in der Zelle selbst zu Brenzkatechinderivaten oxydiert werden. Dann aber scheinen uns die Befunde *Rothmanns* in der Erkenntnis der Mitbeteiligung des Sympathicus bei dem Pigmentierungsprozeß, den *Sézary* strikt ablehnt, einen Schritt weiter gebracht zu haben.

Hinsichtlich unserer Befunde und der daran geknüpften Arbeitshypothese wäre es verlockend anzunehmen, daß die Brenzkatechinase der Melanoblasten und der Nebenniere unter Kontrolle gleichartiger Impulse stünden, die vom vegetativen Nervensystem (Sympath.) ausgingen, um so einen Zusammenhang gewisser Krankheitserscheinungen bei Morbus Addison und beim Bronzediabetes zu erklären (*Thannhauser*).

Der Zusammenhang zwischen Nebenniere und Pigmentation ist schon früh erkannt worden (*Cassian*) und war des öfteren im Verlauf der Pigmentforschung Gegenstand von Kontroversen, an die sich die verschiedensten Theorien knüpften (*Lichtwitz*). Zweifelsohne haben uns die *Rothmann*schen Untersuchungen wichtige Ergebnisse gebracht, doch wäre es verfrüht, jetzt schon sich in dieser Hinsicht in Hypothesen festzulegen.

Zusammenfassung.

Das normale Stoffwechselzwischenprodukt des Tyrosin, die Paraoxyphenylbrenztraubensäure (*Otto Neubauer*), ferner die Brenzkatechinderivate, Homoprotokatechusäure und Dioxyphenylbrenztraubensäure, werden in ihrem kolorischen Verhalten gegenüber verdünnter Eisenchloridlösung durch von frischer pigmentführender Haut stammenden, mit Quarzsand verriebenen Gefrierschnitte in charakteristischer Weise verändert. Die Reaktion hat den Charakter eines fermentativen Pro-

zesses und wird nicht ausgelöst durch mesodermale Organe und gekochte Haut (Brenzkatechinase).

Histologisch ist eine Verstärkung und Vermehrung der Pigmentteilchen (neben einer leichten Braunfärbung des Protoplasmas) in den Melanoblasten der Epidermis festzustellen.

Die Befunde unter Berücksichtigung der Untersuchungen von *Bloch*, *Meirowsky*, *Thannhauser*, *St. Rothmann* werden in dem Sinne gedeutet, daß als Pigmentmuttersubstanz aus dem Tyrosinabbau stammende Brenzkatechinderivate anzusehen sind, und daß die Pigmentzelle selbst imstande ist, das zur Pigmentbildung nötige Brenzkatechinderivat aus gewissen Spaltprodukten des intermediären Eiweißstoffwechsels zu bilden. Für letzteren Vorgang wird die Mitwirkung eines spezifischen Fermentes (*Brenzkatechinase*) für wahrscheinlich erachtet.

Die Arbeit wurde auf Anregung und mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. *Thannhauser* unternommen.

Literatur.

Adachi, Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **6**. 1903. — *Bauer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **225**. 1918. — *Baumann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 63. — *Bittorf*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 143. — *Bittorf*, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 230. — *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**. 1917. — *Bloch*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **43**. 1917. — *Bloch*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, H. 1—2. 1923. — *Bloch* und *Ryhiner*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**. 1917. — *Bloch* und *Löffler*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 262. 1917. — *Bohn*, L'évolution du pigment. Scientia Nr. 11, *Gauthier Villars*. — *Brahn* und *Schmidtmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. — *Cassian*, zit. nach *Levin*, Char.-Ann. 1884, S. 673. — *Ducrey*, *E.*, Inaug.-Diss. Sitten, Peter Pfefferlé. — *Ebstein* und *Müller*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **62**, 554. — *Eppinger*, Biochem. Zeitschr. **28**, 181. 1910. — *Erlenmeyer*, Liebigs Ann. d. Chem. **271**, 137. 1883. — *Fischl*, Anat. Hefte 1920. — *v. Fürth*, Wien. med. Wochenschr. **70**, 229 und 281. 1920. — *v. Fürth* und *Jerusalem*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 131. 1907. — *v. Fürth* und *Schneider*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 229. 1901. — *Gans*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. 1922. — *Gessard*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **138**, 1086 und **139**, 644. — *Guggenheim*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **88**, 276. — *Heudorfer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 339. — *Heudorfer*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9. — *Hueck*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. 1912. — *Keye*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, Nr. 3. — *Königstein*, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2305. — *Königstein*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 616. — *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1914, S. 837. — *Kreibich*, Dermatol. Wochenschr. **66**. 1918. — *Kutschera-Aichbergen*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **7**, 21. 1922. — *Langerhans*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **44**, 325. — *Lichtwitz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908. — *Lignac*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **32**, Nr. 8. — *Lignac*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 383. — *Leschcziner*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **221**, 67. — *Meirowsky*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **2**, 438. 1909. — *Meirowsky*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **26**, 301. — *Meirowsky*,

Dermatol. Zeitschr. **24**, 705. 1907. — *Meirowsky*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 97. — *Moncorps*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**, 201. — *Neubürger*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 26. — *Neubauer* und *Fromherz*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, H. 4 und 5. — *Fromherz* und *Falta*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**, H. 1 und 2. — *Przibram, Dembowski* und *Brecher*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **48**, 140. 1921. — *Rößle*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **2**, 291. 1904. — *Rothmann, J.*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Ref. **11**, 924. — *Rothmann, St.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, 398. — *Rothmann*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 881. — *Salkowsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**, 121. — *Salkowsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**, 468. — *Schwalbe*, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 242. — *Sézary*, Progr. méd. 1923, Nr. 23, S. 275. — *Spiegler*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 40. 1904. — *Spiegler*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 253. 1907. — *Stoltzenberg* und *Stoltzenberg-Bergius*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **111**, 11. — *v. Szily*, Arch. f. mikroskop. Anat. **72**, 87. 1911. — *Thannhauser* und *Weiß*, Verhandl. d. 34. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1922, S. 156. — *Thormälen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **108**, 317. — *Unna*, Biochemie der Haut. Gustav Fischer, Jena 1913. — *Unna*, Arch. f. mikroskop. Anat. **87**. 1915. — *Unna*, Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. V, Teil 2, H. 1. — *Weiß, M.*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 694.

Über Mycosis fungoides mit eigenartigem Vorstadium.

Von

Dr. Greif, Worms,

Facharzt für Haut- und Harnleiden.

(Eingegangen am 16. Juni 1924.)

Krankengeschichte.

B. Th., 24 j. Kriegsteilnehmer mit kurzem Aufenthalt in Rußland. Früher angeblich immer gesund. 1915, während seiner Militärdienstzeit, „rote Flecken" an Brust, Armen und Kniekehlen, die nie mehr ganz verschwanden. Zeitweise Lazarettbehandlung wegen Verstärkung der Erscheinungen, ohne vollständige dauernde Heilung. Keine Störung des Allgemeinbefindens.

Im Jahre 1920 kam der Patient in meine Behandlung. Wegen der Hartnäckigkeit und Ausdehnung der Erscheinungen und zur Sicherung der Diagnose stellte ich den Patienten Geheimrat *Herxheimer* (Frankfurt a. M.) vor, der das Krankheitsbild als Lichen ruber acuminatus en plaques disseminées" ansprach. In der Tat boten die damals bestehenden Hauterscheinungen, die aus gruppiert stehenden, derben, spitzigen Knötchen mit ausgeprägtem Reibeisengefühl bestanden, das typische Bild eines Lichen ruber acuminatus. Es bestand ständig mäßiges Jucken.

Von 1920 bis Mitte 1922 ist der Patient nie vollständig ohne Erscheinungen gewesen, das Aussehen der Einzelherde und ihre Lokalisationen boten häufigen Wechsel dar, hauptsächlich befallen waren der Stamm, die Ansätze der Extremitäten und der behaarte Kopf. Auf dem Hamburger Kongreß 1921, wo der Fall zur Diagnose vorgestellt wurde, wurde neben unserer Diagnose von *Touton*-Wiesbaden an eine Prurigo (*Besnier*), von *Jadassohn*-Breslau an eine neurodermitische Reaktion der Haut auf einen unbekannten Reiz gedacht und von *Arndt*-Berlin der Verdacht eines prämykotischen Stadiums geäußert.

In der Tat wandelte sich das Symptomenbild im weiteren Ablauf des Krankheitsprozesses immer mehr im Sinne der Mycosis fungoides um. Die pfennig- bis talergroßen Knötchengruppen zeigten allmählich den Übergang in die für Mycosis fungoides kennzeichnenden annulären und gyrierten Figuren, indem die Gruppen zentral unter Pigmentierung abheilten und der derbe erhabene Rand stärker hervortrat. Eigentliche Tumoren wurden jedoch auch jetzt noch nicht beobachtet. Die Schleimhäute waren dauernd frei von Krankheitserscheinungen. Die tastbaren Lymphdrüsen in der Inguinal- und Axillarbeuge waren etwas vergrößert, derb, verschieblich. Fieber war nicht vorhanden. Der allgemeine Zustand des muskulösen, als Maschinenbauer tätigen Patienten hat nicht gelitten.

Blutbild 9. XI. 1921: Weiße Blutkörperchen 10 000; rote Blutkörperchen 5 590 000; Hämoglobin 65%; Färbeindex 0,55; *Leukocytenformen*: polynucleäre 52%; eosinophile 11%; Lymphocyten 36%; Mastzellen 1%. *Blutkörperchenresistenzbeztimmung*: Die Hämolyse beginnt bei 0,45 proz. NaCl-Lösung. Milzdämpfung nicht vergrößert, stärkeres Hervortreten der linksseitigen Leistendrüsenschwellung.

Februar 1923 erschien der Patient, der angesichts der vermutlichen Diagnose Mycosis fungoides entsprechend mit Röntgen, Arsen, zeitweise auch Salvarsan, mit wechselndem Erfolg behandelt worden war, mit einem akuten Ausbruch von Hauterscheinungen, die die klinische Diagnose Mycosis fungiodes sicherstellten. Der Patient zeigte zahlreiche, über den Rumpf und den behaarten Kopf zerstreute, lebhaft bis dunkelrot gefärbte, teils gebuckelte, grobporige Tumoren, die bis zu 2 cm das Hautniveau überragten und eine sukkulente Konsistenz darboten. Auffallende Unterschiede zwischen den einzelnen Tumoren, die teilweise inmitten bereits veränderter Haut, teilweise auch auf anscheinend klinisch gesunder Basis auftraten, waren nicht erkennbar.

Im weiteren Verlauf zeigten die Tumoren den üblichen Wechsel in der Erscheinung, bald sich schnell zurückbildend, bald an anderen Stellen wieder neu aufschießend, ohne erkennbaren Einfluß der Therapie, die mit Röntgenbehandlung und Arsen fortgeführt wurde. Allmählich nahmen die Drüsenschwellungen in den Leistenbeugen und Achselhöhlen zu. Der Patient klagte über wachsende Mattigkeit und Arbeitsunlust. Gleichzeitig mit dieser Verschlechterung des Allgemeinbefindens Auftreten von Temperatursteigerungen, Bettlägerigkeit, ständige Abnahme der Körperkräfte, Schlaflosigkeit, Ödeme am Stamm und den unteren Extremitäten. Die Tumoren traten auch in dieser Zeit immer wieder neu auf, in erster Linie an den nichtbestrahlten Körperteilen. Auffälligerweise trat an keinem der Tumoren eine ausgesprochene Geschwürsbildung ein, sondern überall bildeten sich die Infiltrationsbuckel durch Resorption unter Pigmentierung zurück.

Ab Mitte Mai 1923 verschlechterte sich der Zustand des Patienten zusehends, das Fieber verließ den entkräfteten Patienten nicht mehr. Es trat unstillbares Nasenbluten auf, für das auch von spezialistischer Seite keine anatomische Grundlage gefunden werden konnte, und der Patient kam durch allgemeine Entkräftung am 12. VI. 1923 ad exitum.

Sektionsbefund: Kachektische männliche Leiche, die Haut des Stammes und des behaarten Kopfes bedeckt mit teils flach erhabenen, bläulich-roten und schwach pigmentierten, teils stärker prominierenden, scharf abgesetzten Tumoren. Achsel- und Leistendrüsen vergrößert, in harten Paketen, die gegen die Unterlage verschieblich, und deren Einzeldrüsen voneinander abgrenzbar sind. An inneren Organen und an den inneren Lymphdrüsen (sowie der Milz und der Leber) keine von der Norm abweichenden Befunde.

Der *histologische Befund* entspricht im allgemeinen den Angaben, die sich in der auf diesem Gebiet der Mycosis fungoides-Forschung besonders umfangreichen Literatur vorfinden, und bietet keine Besonderheiten, so daß sich ein näheres Eingehen hierauf erübrigt.

In dem klinischen Aussehen und Verlauf des Falles finden sich, abgesehen von dem recht frühzeitigen Beginn der Erkrankung und dem trotz Röntgen- und Arsentherapie raschen tödlichen Ablauf, einzelne Analogien zu ähnlichen seltenen Beobachtungen in der Literatur bzw. Abweichungen vom üblichen klinischen Bild, welche in erster Linie das Aussehen des sog. „prämycotischen“ Exanthems betreffen. In meinem Fall trat als initiales Exanthem ein Ausschlag in den Vordergrund, der klinisch zunächst vollständig dem unter der Bezeichnung des Lichen ruber acuminatus gehenden Krankheitsbilde glich. In der Literatur über die initialen Eruptionen der Mycosis fungoides ist zwar zuweilen von knöt-

chenförmigen Efflorescenzen berichtet (*Besnier*[1]), *Bruchet*[2]), *Doutrelepont*[3]) *Loukasiewicz*[4]) u. a.), die unter Umständen sogar dem Lichen ruber planus mit seinen charakteristischen Merkmalen vollständig gleichen (*Besnier*[1]), *Schäffer*[5]), ohne daß jedoch m. W. jemals die täuschende Übereinstimmung mit dem Bilde des Lichen ruber acuminatus besonders hervorgehoben worden wäre.

Neben dem auffälligen klinischen Aussehen der initialen Mycosiseruption scheinen mir aber noch einige weitere Punkte des Falles nicht ganz gewöhnlicher Art zu sein. Zunächst zeigt einmal das Verhalten des im „prämykotischen" Stadium aufgenommenen Blutbildes eine relative Lymphocytose (36%) mit mäßiger Eosinophilie (11%), ohne daß die Zahl der roten und der weißen Blutkörperchen wesentlich von den normalen Werten abwich. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit der von *Paltauf*[6]) betonten, bei der Mycosis fungoides besonders häufigen und nicht ganz zu unterschätzenden Kombination von Mononucleose mit Eosinophilie, wie sie auch von *Bernardt*[7]) in 62% aller Mycosisfälle konstatiert wurde, und zeigt in Übereinstimmung zu ähnlichen Beobachtungen von *Hodora*[8]), *Werther*[9]), *Lindenheim*[10]), daß sich auch im prämykotischen Stadium der Erkrankung, zu einem Zeitpunkt, wo die klinische Diagnose noch nicht möglich ist, bereits eine Veränderung im cytologischen Verhalten des Blutes vorfinden kann. Gegenüber dieser Feststellung tritt die Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen in hypotonischen Kochsalzlösungen und die Abnahme des Hämoglobingehaltes, die bei Mycosis fungoides bisweilen in excessiven Graden beobachtet wird, an Bedeutung in den Hintergrund, wenngleich angesichts der bestehenden Oligochromämie ohne entsprechende Oligocytose und der hieraus hervorgehenden Annäherung an den Blutbefund bei Chlorotischen auf die alten Beobachtungen von *Hebra* und *Kaposi* hingewiesen sei, nach denen die Bleichsucht sich häufig mit dem Anfangsstadium der Mycosis fungoides vergesellschaftet findet.

Im Verhalten der Lymphdrüsen, das im allgemeinen den bei Mycosis fungoides üblichen Beobachtungen entspricht, verdient die auch von anderen Seiten (*v. Zumbusch*[11]) beobachtete Zunahme bereits vorhandener

---

[1]) *Besnier*, Journ. des maladies cutanées et syph. Paris 1892.
[2]) *Bruchet*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1889, S. 539.
[3]) *Doutrelepont*, Klinische Jahrbücher **2**. 1890.
[4]) *Loukasiewicz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **37**. 1896.
[5]) *Schäffer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **64**. 1902.
[6]) *Paltauf*, Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten. 1909.
[7]) *Bernardt*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**. 1914.
[8]) *Hodara*, Monatshefte für Dermatologie 1904, S. 490.
[9]) *Werther*, Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 31.
[10]) *Lindenheim*, Dermatol. Zeitschr. August 1916.
[11]) *v. Zumbusch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **78**. 1905.

Drüsenschwellungen vor dem Tode hervorgehoben zu werden. Die bei unserem Falle im ganzen Verlauf der Erkrankung kaum vergrößerten Lymphdrüsen der Achselhöhle und Leistenbeuge schwollen nach dem Auftreten der mycotischen Tumoren bis zu Hühnereigröße an.

Zuletzt möchte ich auf einen Punkt aufmerksam machen, der bei Mycosis fungoides bisher wenig Beachtung gefunden hat, der aber nicht ganz ohne Bedeutung für die Symptomatologie der Mycosis fungoides ist. Gegen den tödlichen Ausgang der Erkrankung hin trat bei meinem Patienten unstillbares Bluten aus der Nase ein, für das auch von spezialistischer Seite keine eigentliche anatomische Grundlage gefunden wurde. Diese Beobachtung steht in Analogie zu ähnlichen aus der Literatur bekannten Vorkommnissen. So berichten z. B. *Paltauf* und *Scherber*[1]) über eine tödliche Hämoptoe bei einer Mycosiskranken, für die sich bei der Sektion makroskopisch kein anderes anatomisches Substrat fand, als eine intensive parenchymatöse Blutung, deren eigentliche Ursache sich bei der mikroskopischen Untersuchung in einer diffusen Infiltration des linken Unterlappens mit Mycosisgewebe zu erkennen gab, und *Decrop* und *Delater*[2]) konnten im Verlauf einer Mycosis fungoides vorübergehende Hämaturie feststellen, die sie mit mycotischen Infiltrationsprozessen im uropoetischen System in Zusammenhang zu bringen geneigt sind. Vielleicht ist die Epistaxis meines Patienten als ein weiterer Beitrag zu diesem noch wenig geklärten Gebiet der Mycosis fungoides zu verwenden, wenn auch sichere Anhaltspunkte für einen Zusammenhang der Nasenblutung mit dem mycotischen Prozeß in meinem Falle nicht vorhanden sind.

[1]) *Paltauf* und *Schirber*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**. 1916.
[2]) *Decrop* und *Delater*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923, Nr. 9.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. — Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *K. Herxheimer*.)

Über einige Haarerkrankungen.

Von

Dr. F. von Westphalen,

Assistent der Klinik.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juni 1924.)

Die Kopfhaarerkrankungen und -veränderungen sind besonders von der älteren Literatur nahezu erschöpfend behandelt worden. Die meisten Arbeiten befassen sich jedoch mit der Besprechung einzelner Krankheitsbilder, häufig, ohne auf die Wechselbeziehungen verschiedenartiger Haarveränderungen untereinander einzugehen, oder ohne ihren direkten und indirekten Zusammenhang mit der Kopfhaut und mit den Insulten, denen das Haar meist unterworfen ist, zu berücksichtigen (Waschen, Bürsten, Kämmen, Brennen und Färben), als wichtige und prädisponierende Momente bei der Haarveränderung.

An unserem großen klinischen und poliklinischem Material haben wir an weiblichen und männlichen Individuen Untersuchungen der Kopfhaare angestellt, deren Zweck es war, möglichst sämtliche bisher bekannte Veränderungen des Kopfhaares zu berücksichtigen und ihre Beziehungen zueinander festzustellen. Untersucht wurden 200 Frauen und 50 Männer. Bei den Männern konnten in erster Linie nur die sogenannten Spitzenhaare (nach *Pinkus*) berücksichtigt werden, d. h. diejenigen Haare, die mit der Scheere nicht in Berührung kommen. Außer ganz geringen Abweichungen, die sich nur im Grade der Erscheinungen kennzeichneten und durch den Haarschnitt bedingt sind, wurden bei Männer und Frauen analoge Verhältnisse gefunden. Unter den Untersuchten suchten viele anderer Beschwerden wegen unsere Klinik auf; diese hatten über ihr Haar nichts Bemerkenswertes zu berichten; die anderen, namentlich poliklinische Patienten, kamen wegen Haarausfall, Sprödigkeit des Haares und Pityriasis capitis ein. Ausgeschlossen wurden diejenigen Fälle, bei denen Haarveränderungen, vorzugsweise Haarausfall, im Anschluß an fieberhafte Krankheiten mit längerem Krankenlager bestanden haben. Es wurde zuerst auf die Beschaffenheit des Haares geachtet (glatt, kraus, fett oder trocken),

dann auf die Haare selbst; Haarspaltung, Schlingen- und Knotenbildung, Trichorrhexis und die relativ selten auftretenden Trichorrhexis nodosa. Hierzu soll bemerkt werden, daß wir die Trichorrhexis simplex und Trichorrhexis nodosa nicht in 2 generell gesonderte Krankheitsbilder trennen wollen. Die klinischen Erscheinungen, die Aufsplitterung der Haarsubstanz sowie der Endeffekt, die eigentliche Rhexis sind bei beiden Formen die gleichen. Allerdings glauben wir uns berechtigt, beide Krankheitstypen getrennt zu besprechen, da sie sich morphologisch wesentlich voneinander unterscheiden, wovon im folgenden noch genauer die Rede sein wird. Zudem konnten wir die Trichorrhexis simplex, die nach unseren Beobachtungen immer mit einer Trichoptilosis vergesellschaftet ist, bei weitem häufiger finden, als die eigentliche Tr. nodosa. Auf die Kopfhaut, ihre Dicke und Verschieblichkeit auf dem Schädel — Momente, die nach *Pohl-Pincus* maßgebend für den Grad einer Pityriasis capitis und der sich anschließenden Alopecia pityrodes sein sollen — auf bestehende Seborrhöe mir ihrem Übergang zur Pityriasis capitis und zur eben erwähnten Alopecia pityrodes. Endlich auf die sehr seltenen Pili annulati und Pili moniliformes von denen letztere bei einem Knaben mit Lichen pilaris atrophicans capitis gefunden werden konnten.

Untersuchungsergebnisse: Wohl die am häufigsten wiederkehrende Veränderung am weiblichen und männlichen Kopfhaar ist die Haarspaltung: in 93% der von uns untersuchten Fälle. Die Trichoptilosis kann am Haarende, wo sie meist 2, selten 3 oder mehr Spitzen zeigt, aber auch im Verlaufe des Haarschaftes auftreten, wodurch das Haar unregelmäßig in seiner Dicke erscheint und mehr oder minder lange „Haarspähne“ aufweist. An den Spaltungsstellen reißt das Haar, wenn es sich um Trichoptilosis des Haarschafts handelt, häufig ab, wodurch das Bild einer Trichorrhexis entsteht. Wir können uns der Ansicht *Devergies* und *Michelsons* nur zum Teil anschließen, die im Gegensatz zu *Sack*, der beide Formen streng auseinanderhält, feststellen, daß Trichorrhexis und Trichoptilosis die gleiche Erscheinung sei und, daß die Haarspaltung das Initialstadium der Trichorrhexis bildet. Handelt es sich um eine Trichoptilosis, bei der auch der Haarschaft in Mitleidenschaft gezogen ist, so glauben wir mit *Devergie* und *Michelson* ebenfalls, daß hier die Haarspaltung das Anfangsstadium oder allgemeiner ausgedrückt, das prädisponierende Moment zu einer Trichorrhexis simplex bildet. Sind aber von der Spaltung nur die Haarenden befallen, so braucht eine Trichorrhexis noch lange nicht zu bestehen. Somit glauben wir 2 Typen von Haarspaltung unterscheiden zu dürfen: die Trichoptilosis der Haarenden, die isoliert besteht, und die Trichoptilosis des Haarschafts, die meist mit Trichorrhexis vergesellschaftet ist. Von der ersteren weitaus häufigsten Form ist ohne Unterschied, ob glatt oder

kraus, ob fett oder trocken, fast jedes Haar befallen (93%). Die zweite Form beschränkt sich in der Hauptsache auf krauses trockenes Haar mit trockenem Haarboden, bei denen meist eine Seborrhoea capitis sicca beobachtet wird. Damit kommen wir auch zur Ätiologie der Trichoptilosis. Auch hier glauben wir uns berechtigt, zwischen den beiden Formen zu unterscheiden. Die Trichoptilosis der Haarenden dürfte in erster Linie durch mechanische Momente erklärt werden: rigoroses Bürsten und Kämmen, häufiges Waschen (besonders bei Frauen) mit nachfolgendem Ausringen des Haares malträtieren dieses so, daß die Haare sich an den Enden spalten. Die Trichoptilosis des Haarschaftes mit daneben bestehender Trichorrhexis ist dagegen der Ausdruck einer Erkrankung des Haares in seinem ganzen Verlauf; sie findet ihre Ursache in der abnormen Trockenheit des Haares, die ihrerseits wiederum durch eine Seborrhöe oder Pityriasis der Kopfhaut bedingt wird.

Wenn wir nach unseren Untersuchungen eine isoliert bestehende Trichorrhexis nicht anerkennen können, so sei hier über 2 interessante Fälle von Haarbruch in der Querachse berichtet, einer Erscheinung, die von *K. Herxheimer* zuerst beobachtet und beschrieben wurde. Es handelt sich bei *Herxheimer* um eine Frau, deren Haare „mitten im freien Haarschaft ohne Verdickung oder Spaltung" abbrachen. Eine seit Jahren schon bestehende Pityriasis capitis mit konsekutivem Haarausfall konnte diese plötzlich aufgetretene Erscheinung nicht erklären. Das auffallend gleichmäßig schwarze Haar legte die Vermutung nahe, daß die schon ältere Patientin ein Haarfärbemittel angewandt haben mochte, als dessen Folge das Abbrechen der Haare angenommen werden konnte. Es stellte sich auch heraus, daß seit mehreren Monaten täglich ein Färbemittel benutzt wurde, das aus zwei Lösungen bestand, die beide zu gleicher Zeit angewandt wurden. Nach Aussetzen des Mittels sistierte der Haarbruch und es traten normale Verhältnisse ein. Die von *Herxheimer* angestellten chemischen Untersuchungen des Präparates (im Verkauf wurde es als Mixture bronse ou venetienne bezeichnet) ergaben, daß es sich um zwei stark alkalisch reagierende Flüssigkeiten handelte, die an und für sich schon intensiv entfettend auf das Haar wirken mußten, durch Überschuß eines Alkalisulfits aber geradezu eine haarzerstörende Wirkung ausübten. Diese von *Herxheimer* zum erstenmal beschriebene Haarveränderung nach Anwendung eines Haarfärbemittels wurde von uns an 2 weiblichen Patientinnen beobachtet, die ihre Haare mit einem dunkelbraun färbenden Mittel behandelten. Die erste konnte das Mittel nicht angeben, auch lag seine Anwendung schon mehrere Wochen zurück. Auffallend war das dunkelbraunrote Haar, das bei seitlich auffallendem Sonnenlicht besonders glanzlos und stumpf erschien. Es war glatt, trocken und fühlte sich rauh an. Die Kopfhaut war frei von Schuppen, es bestand eine Trichoptilosis der Haarspitzen ganz leichten Grades. Bei genauerer Untersuchung wurden eine Unmenge Haare gefunden, die durch ihre Kürze und ihr stumpfes, nicht aufgesplittertes oder verdicktes Ende auffielen. Es war offenbar, daß es sich hier um abgebrochene Haare handelte, deren Bruchstelle zumeist in der oberen Hälfte des Haarschaftes lag; ferner wurde festgestellt, daß sämtliche Kopfhaare an ihrem Austritt asu der Haarpapille einen $1-1^1/_2$ cm langen bedeutend heller und unregelmäßiger pigmentierten Basalschaft aufwiesen. Mikroskopisch ließ sich das heller pigmentierte Stück von seiner dunkelgefärbten Fortsetzung besonders deutlich unterscheiden. Es war hier vor einiger Zeit ein Haar-

färbemittel angewandt und später fortgelassen worden, mittlerweile war das gesamte Kopfhaar um das depigmentierte Basalstück gewachsen. Nach wiederholter Anwendung des Mittels mußte die Pat. mit dem Färben aufhören, da ihr Haar vollkommen trocken wurde und im Verlauf des freien Schaftes abzubrechen begann. Nach Fortlassen des Mittels hörte die Brüchigkeit des Haares langsam auf. Beim zweiten Fall konnten die gleichen Symptome festgestellt werden. Auch hier bestand Haarbruch in der Querachse des Haarschaftes. Zu den abgebrochenen kamen noch eine Menge geknickter Haare hinzu, deren distales Ende dem leisesten Zug nachgab und ohne Spaltung oder Auffaserung abbrach. Patientin hatte das Färbemittel (Enzatol-Agfa, braun) schon seit längerer Zeit im Gebrauch und erst seit wenigen Tagen wieder angewandt. Haarboden und Haar waren vollkommen entfettet; es bestand eine leichte Seborrhoea capitis sicca und Trichoptilosis der Haarspitzen der relativ wenigen durch Haarbruch nicht gekürzten Haare. Die mikroskopische Untersuchung der Haarbruchstellen ergab in beiden Fällen die gleichen von *K. Herxheimer* beschriebenen Bilder. Die Haare zeigten mehr oder minder zahlreiche Einknickungen und sahen an ihren Bruchstellen in der Querachse wie mit Gewalt durchgerissen aus. Weder die Einknickungen noch die Bruchstellen ließen eine Spaltung oder Aufsplitterung der Haare erkennen. Einen dunkelpigmentierten, vom Farbstoff stammenden Rand, wie ihn *Herxheimer* beobachtet hat, konnten wir an den Bruchstellen nicht finden.

Ferner interessierte uns die Trichonodosis, Knoten- und Schlingenbildung. Um gleich ihr Bild enger zu begrenzen, soll hier bemerkt werden, daß wir nach unseren zahlreichen Untersuchungen richtige Knoten des Einzelhaares, nicht feststellen konnten. In allen Fällen handelte es sich um Schlingen, die unter dem Mikroskop genau untersucht wurden und mitunter sehr komplizierte, mehrfach ineinander verschlängelte Gebilde zeigten. Wir halten daher die Bezeichnung noduli laqueati (*Michelson*) für durchaus zutreffend. Auch die angeblich zuerst als einwandfrei erkannten echten Knoten wurden von uns bei genauester und wiederholter mikroskopischer Untersuchung als ganz kurze, stark geknickte Schlingen gedeutet, die einem echten Knoten täuschend ähnlich sahen. Da das plastische Sehen, bei einem monokularen Mikroskop wenigstens, ausgeschlossen ist, so war die Deutung nicht immer leicht. Wir stellten daher bei stärkerer Vergrößerung die oberste Schlinge scharf ein und verfolgten ihren Verlauf. Die darunterliegenden Schlingen erschienen im Bilde unscharf konturiert und es bedurfte einer geringen Senkung des Tubus durch die Mikrometerschraube, um auch von den unteren Schlingen ein deutliches Bild zu erhalten. Dieses, beim Mikroskopieren an und für sich selbstverständliche und ständig geübte Spiel mit der Mikrometerschraube ermöglichte und bei den viel gröberen Haaruntersuchungen genauestes Studium der Kreuzungsstellen. Die Ausschläge an der Mikrometerschraube im Sinne des Hebens und Senkens des Tubus waren deutlich genug, um genau anzuzeigen, in welcher Höhe die einzelnen Haarabschnitte zueinander verliefen. Auch erleichterten wir uns die Deutung der Schlingenbildungen durch Herstellung von Modellen aus dicker Stiefelschnur. Auf diese Weise konnte häufig genug eine als

echter Knoten imponierende Verschlingung dennoch als einwandfreie Schlinge erkannt werden (Abb. 3 und 4). Die Schlingen und Verschlängelungen des Haares konnten die verschiedenartigsten Formen annehmen. Unter den 250 von uns untersuchten Fällen befanden sich 63 mit Tricho-

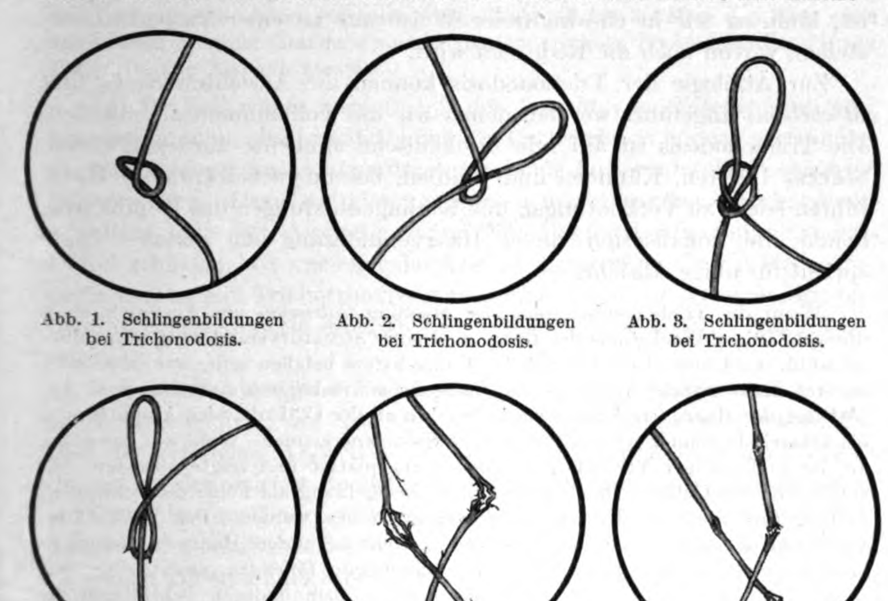


Abb. 1. Schlingenbildungen bei Trichonodosis. Abb. 2. Schlingenbildungen bei Trichonodosis. Abb. 3. Schlingenbildungen bei Trichonodosis.

Abb. 4. Schlingenbildungen bei Trichonodosis. Abb. 5. Trichorrhexis simplex mit Trichoptilosis des Haarschaftes. Abb. 6. Trichorrhexis nodosa.

nodosis, darunter 3 Männer und 60 Frauen, 6% Männer zu 30% Frauen. Dieses Zahlenverhältnis erscheint bei der Gegensätzlichkeit der Haarlänge und des Haarschnittes zwischen Mann und Frau durchaus erklärlich. In allen Fällen waren die Schlingen im unteren Drittel des Haares lokalisiert. Eine besondere ausschlaggebende Beschaffenheit der Haare bei Trichonodosis ließ sich sonst nicht feststellen. Wir fanden sie sowohl bei glattem und fettem als auch bei krausem und trockenem Haar



Abb. 7. Trichorrhexis nodosa.

vor. Auch die Kopfhaut bot keine charakteristischen für die Trichonodosis prädisponierenden Erscheinungen. Gewiß wurden bei gekräuseltem Haar mit trockenem Haarboden ungleich mehr verschlängelte Haare gefunden. Häufig konnten wir in diesen Fällen 2 oder 3 Schlingen an einem Haarschaft nachweisen. Auch bestand bei krau-

sem Haar in der Mehrzahl der Fälle eine ausgedehnte Trichoptilosis des Haarschafts mit Trichorrhexis, die stets von einer trockenen Seborrhöe oder Pityriasis capitis begleitet wurde. Die Beobachtung *Michelsons*, daß Trichonodosis mit Trichorrhexis nodosa häufiger vergesellschaftet ist, konnten wir in einwandfreier Weise nur an einer Patientin feststellen, wovon noch die Rede sein wird.

Zur Ätiologie der Trichonodosis können die Ansichten *Sacks* und *Michelsons* angeführt werden, denen wir uns vollkommen anschließen. Die Trichonodosis ist auf rein mechanische Momente zurückzuführen. Starkes Bürsten, Kämmen und Wühlen, besonders bei krausem Haar, führen leicht zu Verknotungen und Schlingenbildungen des Kopfhaares. Schon die Lokalisation dieser Haarveränderung am distalen Ende spricht für obige Ansicht.

Wenn die Trichonodosis nach der Meinung *Galewskys* ein Ausdruck eines unregelmäßigen Wachstums der Haare oder einer Strukturveränderung sein sollte, so müßte auch der obere Verlauf des Haarschaftes befallen sein, was in keinem unserer Fälle zutraf. Auch die von *Galewsky* mikroskopisch nachgewiesene Abplattung des Haarquerschnittes sowie Defekte an der Cuticula oder Absplitterung der Haarrinde können wir nicht in seinem Sinne anerkennen. Wohl war das Haar an der Stelle seiner Verschlingung häufig abgeplattet und zeigte zuweilen Absplitterung der Cuticula, doch mußte diese Erscheinung als Folge der Schlingenbildung und nicht als Ursache derselben angesehen werden. Der Verlauf des Haarschaftes zeigte in den Fällen, wo es sich nicht um andere Haarveränderungen handelte, normale und gleichmäßige Beschaffenheit. *Galewsky* glaubt seine Ansicht bezüglich der Ätiologie der Trichonodosis noch dadurch bekräftigen zu können, daß er gleiche Erscheinungen wie am Haupthaar auch an den Pubes- und Oberschenkelhaaren fand. Dem stehen Fälle von Trichonodosis der Pubeshaare gegenüber, die *Saalfeld* an Patienten, die an Genitalpruritus litten, beobachtet hat. Durch dauerndes Kratzen und Wühlen in den Haaren wurde hier auf rein mechanischem Wege eine Trichonodosis erzeugt. Somit nimmt auch *Saalfeld* die mechanische Entstehung der Haarschlingenbildung im Sinne *Michelsons* an.

Bei der Besprechung der Trichorrhexis nodosa des Kopfhaares, einer recht seltenen Haarveränderung, glauben wir nach *Bruhns* 2 Formen unterscheiden zu müssen. Bei der ersten sind die Haare in ihrem unteren Abschnitt von zahlreichen grauweißlichen Knötchen gleichsam übersät. Hierzu können die von *Hodara* 1894 beschriebenen Fälle von „Trichorrhexis nodosa des Kopfhaares der Konstantinopeler Damen“ gerechnet werden. Die zweite, viel häufigere Form zeichnet sich durch einzelne Knötchen im Verlaufe des Haarschaftes aus, die wesentlich schwerer wahrnehmbar sind und das Niveau des Haares nur um geringes überragen. Beide Formen bieten klinisch das gleiche Bild.

Die 4 von uns beobachteten Fälle von Trichorrhexis nodosa des Kopfhaares gehörten der zweiten Form *Bruhns* an. Es bestanden daneben auch eine Reihe anderer Symptome. Alle 4 Frauen hatten trockenes, stark gekräuseltes Haar,

das sich durch Trichoptilosis der Haarspitzen und des Haarschaftes mit sekundärer Trichorrhexis starken Grades auszeichnete. Die Kopfhaut war seborrhoisch und mit trockenen kleinen Schüppchen bedeckt, die besonders stark über dem frontooccipitalen Band vertreten waren. Daneben bestand in einem Fall noch eine ausgedehnte Trichonodosis, die nach *Michelson* häufig als Begleiterscheinung der Trichorrhexis nodosa gefunden wird. Während bei 3 Fällen das Haar zwar dünn, doch in seiner Gesamtheit nicht spärlich erschien, bestand bei der vierten Patientin eine Alopecia areata.

Letzter Fall würde insofern mit der Ansicht von *Blaschko* und *Sack* übereinstimmen, als hier tatsächlich die Trichorrhexis nodosa als eine Begleiterscheinung der Areata auftrat, was beide Autoren häufig beobachtet haben wollen. Dazu soll hier nur kurz bemerkt werden, daß wir noch 4 weitere Fälle von Alopecia areata ohne Trichorrhexis nodosa fanden. Daher schließen wir uns eher der Ansicht *Besniers* an, der in einer Alopecia areata mit Trichorrhexis nodosa eine besondere Varietät der unbeschriebenen Alopecie erblickt, die er als Pélade à cheveux fragiles bezeichnet.

Was uns in unseren 4 Fällen bestimmte, eine Trichorrhexis nodosa zu diagnostizieren, war das überaus charakteristische mikroskopische Bild der weißlichen Knötchen. Im Gegensatz zur gewöhnlichen Trichorrhexis, bei der sich die Spaltung in mehr oder minder lange Späne nur auf Cuticula und Rinde erstreckt und häufig das intakte Mark erst nach Abbruch des Haares auffassert, ist das Haar bei Trichorrhexis nodosa in all seinen Teilen an der Stelle des Knötchens fibrillär aufgesplittert. Das Knötchen erscheint viel kleiner und bietet durch die feinste gleichmäßige Aufsplitterung sämtlicher Haarbestandteile (Cuticula, Rinde und Mark) das zur Genüge bekannte Bild der ineinander gesteckten Pinsel. Das mit Trichorrhexis nodosa behaftete Haar folgt dem geringsten Zuge und bricht an der Stelle des Knötchens sofort ab. Die Bruchstelle zeigt ebenfalls das Bild eines Haarpinsels im Gegensatz zu der ungleichmäßigen Auffasserung der Haarenden bei der gewöhnlichen Trichorrhexis[1]).

Über die Ätiologie der Trichorrhexis nodosa sind die Akten noch nicht geschlossen.

Blaschko, *Lassueur* und *Barlow* halten sie mit Wahrscheinlichkeit für parasitären Ursprungs; nach *Bruhns* wird sie durch mechanische Momente hervorgerufen (häufiges Vorkommen der Trichorrhexis nodosa bei alten Bürsten), indem Disposition, Ernährungsstörungen und allgemeiner Marasmus begünstigend auf ihre Entstehung wirken. *Hodara* und *v. Essen* glauben nach umständlichen und zum größten Teil unbefriedigenden Versuchen und Züchtungsverfahren einen Bacillus als Erreger gefunden zu haben (Bacillus multiformis trichorrhexidis). Beide von den Autoren beschriebene Bacilli differieren jedoch morphologisch wesentlich.

---

[1]) Daß aber beide Formen, die Trichorrhexis simplex und die Trichorrhexis nodosa generell nicht voneinander zu trennen sind, wurde bereits oben erwähnt.

Wir glauben die mykotische oder parasitäre Theorie ablehnen zu können, da einerseits die Infektiosität des Leidens noch lange nicht nachgewiesen ist und andererseits eine Infektionserkrankung der Haare sich nicht nur auf die unteren Haarabschnitte lokalisieren würde, wie es bei der Trichorrhexis nodosa vornehmlich der Fall ist. Wir glauben eher mit *Buschke*, daß es sich bei Trichorrhexis nodosa um biochemische Veränderung in der Haarsubstanz handelt, wodurch sich der Gehalt an Fetten und Eiweißkörper verschiebt — eine Ansicht, die freilich mehr theoretisch gedacht als experimentell bewiesen ist. Einen endgültigen Aufschluß in dieser Frage herbeizuführen bleibt künftigen Untersuchungen vorbehalten.

Bei den Veränderungen an der Kopfhaut wollen wir nicht das gleich umfangreiche wie detailliert behandelte Kapitel des Haarausfalls und der Glatzenbildung erörtern, sondern nur kurz einige Zusammenhänge zwischen Kopfhaut und deren Krankheitserscheinungen einerseits und Kopfhaar und dessen Veränderungen andererseits besprechen.

Daß die *Pityriasis capitis* eine der häufigsten Erkrankungen des menschlichen Organismus ist, wird allgemein angenommen. Bei unseren Untersuchungen konnte jedoch unter 250 Fällen bei 93% Trichoptilosis und nur bei 81% Schuppenbildung nachgewiesen werden. Somit dürfte die Trichoptilosis eine um 6% häufiger verbreiterte Erscheinung sein als die Seborrhoea oder Pityriasis capitis. Welch enge Zusammenhänge zwischen seborrhoischer Kopfhaut und Haarveränderung bestehen, ist bekannt und durch unsere Untersuchungen ebenfalls deutlich genug bewiesen. Trotzdem teilen wir nicht die häufig vertretene Ansicht, daß die Kopfhaut und deren Veränderungen allein ausschlaggebend für die verschiedensten Haarerkrankungen sind. Bei einer ganzen Reihe abnormer Haarerscheinungen wurden von uns normale oder nur sehr wenig veränderte Kopfhautverhältnisse gefunden (Trichoptilosis, Trichonodosis, Trichorrhexis). Wenn wir daher den seborrhoischen Prozessen der Kopfhaut für die Haarveränderungen eine Rolle zuerkennen wollen, so wäre es eine diese aktivierende oder stimulierende. Es besteht kein Zweifel darüber, daß sämtliche von uns besprochenen Haarveränderungen durch bestehende Seborrhöe oder Pityriasis capitis um vieles deutlicher und ausgesprochener in Erscheinung traten. Von diesen Betrachtungen ausgeschlossen bleiben die Alopecia seborrhoica und pityrodes, bei denen Haarveränderungen und Haarausfall in engstem Zusammenhange mit der Kopfhaut stehen.

Literatur.

[1]) *Behring*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1905. — [2]) *Blaschko*, Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 4. — [3]) *Bruhns*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **38.** **1897.** — [4]) *v. Essen*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **37.** 1895. — [5]) *Galewsky*, Arch. f. Dermatol.

u. Syphilis **91**, 225. 1908. — [6]) *Herxheimer, K.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 11. — [7]) *Herxheimer, K.*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 21. — [8]) *Hodara*, Monatshefte **19**. 1894. — [9]) *Lassueur*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906, S. 911. — [10]) *Markusfeld*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **31**. — [11]) *Michelson*, Handbuch der Hautkrankheiten in v. Ziemsens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie **14**. 1884. — [12]) *Pincus*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **37**. 1866. — [13]) *Pincus*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **41**. 1867. — [14]) *Pincus*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **4**. 1872. — [15]) *Pincus*, Berl. klin. Wochenschr. **6**, Nr. 32/33. — [16]) *Saalfeld*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **82**. 1906. — [17]) *Saalfeld*, Med. Klinik 1907. — [18]) *Sack*, Mraceks Handbuch für Hautkrankheiten **4**. 1907. — [19]) *Sack*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 9. — [20]) *Schein*, Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 21 und 34. — [21]) *Spiegler*, Wien. med. Blätter 1895. — [22]) *Unna-Bloch*, Praxis der Hautkrankheiten. Lehrbuch 1908.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. —
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *K. Herxheimer.*)

Über eine Wismutschädigung der Haut.

Von
Dr. A. Sternberg,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 23. Juni 1924.)

Bei der Wismuttherapie der Syphilis sind bisher über relativ wenig Nebenwirkungen berichtet worden; um so wichtiger erscheint uns daher folgende neue Beobachtung:

22jähriger Pat., seit 8. XII. 1923 wegen Primäraffekt in Behandlung der Klinik, hat insgesamt 3,5 ccm eines neuen, nicht im Handel befindlichen Wismutpräparates und 21,0 Casbis erhalten. WaR. anfangs positiv, nach $1^1/_2$ monatl. Behandlung (7,5 ccm Wismut) negativ. Frühere Hautkrankheiten negiert. Ende Januar 1924, nach Injektion von 11 ccm Wismut, beobachtete Pat. an beiden Unterschenkeln einen roten Ausschlag. Seit Mitte Februar eine rote Verfärbung der Beugeseiten der Oberschenkel besonders rechts, zu derselben Zeit auch an beiden Ellenbogen. Pat. gibt an, daß der Ausschlag bei seinem Entstehen stark, bei längerem Bestehen nur noch zeitweise jucke; er habe wiederholt daran gekratzt.

Befallen ist die ulnare Partie der Streckseiten der Unterarme unterhalb des Olecranon, die Rima ani, die Beugeseite beider Oberschenkel, rechts mehr das obere Drittel, links besonders die Mitte, beide Tibiakanten sowie die Mitte des linken Unterschenkels.

Am rechten Ellenbogen fast halbmondförmige, etwa 4 cm lange, $1^1/_2$ cm breite Hautpartie, im ganzen braunrot verfärbt, in deren Mitte einzelne hochrote, stecknadelspitze Papeln; die Peripherie, mehr blaßrot bis gelblich, geht ohne scharfe Begrenzung in die normale Haut über; durch eine schmale Brücke mit diesem Herde verbunden, auf Höhe des Ellenbogengelenkes, eine unregelmäßig zackige Hautpartie von demselben Aussehen.

Am linken Ellenbogen überwiegt Infiltration und braunroter Farbenton, dabei leichte Hautfältelung und Schuppung, auch hier einzelne stecknadelspitze Papeln, dazwischen atrophische Hautpartien bis zu Hirsekorngröße. Lateral abgeheilte Stellen, sich durch Hervortreten der Follikel rauh anfühlend. Bei Glasdruck an beiden Stellen hellgelbe, dazwischen rötliche Punkte. In der Rima ani bis pfennigstückgroße, im Hautniveau liegende, hoch- bis braunrote Efflorescenzen, mit punktförmigen, teilweise konfluierten Blutungen. An anderen Stellen Blutextravasate schon resorbiert oder sich resorbierend. Diese verschiedenen Stadien erklären den verschiedenen Farbenton der Affektion. Auch hier bei Druck mit dem Glasspatel blaßgelbe Färbung.

Am rechten Oberschenkel, oberes Drittel etwa 12 cm lang, die ganze Hinterseite durchziehende, medial spitz zulaufende, hochrote bis bräunliche Affektion,

teils annulär, teils strichförmig. Oberhalb der Kniekehlen diffus verstreute, linsengroße, follikulär angeordnete Herde. Auch diese Efflorescenzen sind aus stecknadelkopfgroßen Ecchymosen entstanden.

Folliculitis und Lichen pilaris der Extremitäten und der Glutäalgegend.

Linker Unterschenkel, Mitte der Beugeseite, etwa einpfennigstückgroße, infiltrierte, livide Partie, deren Umgebung mehr braunrot ist, auf einem Varixknoten liegend.

Auf den Tibiakanten hochrote, teilweise strichförmige bis pfennigstückgroße, umschriebene Efflorescenzen, besonders durch ihren lividen Farbenton auffallend. Bei Glasdruck ebenfalls punktförmige Hautblutungen.

Überall zwischen den beschriebenen veränderten Partien normale Haut.

Während der weiteren Beobachtung bei Fortsetzung der Wismutkur fällt 14 Tage nach dem Auftreten der beschriebenen Erscheinungen zwischen den Schulterblättern ein neuer Herd auf: unregelmäßige rot- bis rotbraune, fein verästelte, unscharf begrenzte Flecke, die nach etwa 8 Tagen blaßrot, nach weiteren 6 Tagen restlos spontan verschwunden sind. Sonst ändern sich die Erscheinungen im Verlauf der Beobachtung während der nächsten Wochen nicht wesentlich, nur wechselt der Farbenton an einzelnen Stellen öfters seine Intensität.

Histologie: 1. Stück vom Unterschenkel (Hämatoxylin-Eosin): Zellige Infiltration mäßigen Grades im Corium und zwar im papillaren und subpapillaren Teil, besonders um die erweiterten Gefäße. Kleine Blutungen besonders perivasculär. Übertritt von Wanderzellen in die Epidermis.

2. Stück vom Nacken (Kresylechtviolett und Hämatoxylin-Eosin): wie 1. Namentlich bei Kresylechtviolett deutlich an einigen Stellen wenige Mastzellen bis zu kleinen Häufchen in der Nähe der Gefäße.

Von Folliculitis, an die man nach dem klinischen Befund hätte denken können, ist wegen der diffusen Art der Entzündung keine Rede.

Dieser Fall erinnerte zunächst an eine sog. Stauungsdermatose, deren Symptome z. T. zu der von *Darier*[1]) beschriebenen pigmentierten Dermatose der Unterschenkel gehören (Dermite jaune d'ocre). Er versteht darunter „große, mehr oder weniger scharf umschriebene, gleichmäßig braune oder punktierte Flecke, die man häufig an den Unterschenkeln von Individuen beobachtet, die an Arteriosklerose, Varizen usw. leiden. Sie entwickeln sich aus wiederholten, minimen, interstitiellen Hämorrhagien und bleiben unbeschränkt lange bestehen." *Blaschko*[2]) nennt Stauungsdermatosen „eine diffuse Erkrankung an varicösen Unterschenkeln, wahrscheinlich durch den aus papillären Capillarvaricen heraustretenden Blutfarbstoff erzeugt".

In dem vorliegenden Fall mußte aber diese Diagnose verworfen werden; und zwar erstens wegen der Lokalisation: am Nacken und an der oberen Extremität. Zweitens ließ sich bei unserem Patienten bis auf ganz minimale Varicenbildung trotz wiederholter genauer Untersuchungen keine der Krankheiten auffinden, in deren Verlauf Stauungsdermatosen beobachtet werden, wie z. B. Arteriosklerose, Diabetes und Brightsche Krankheit.

---

[1]) *Darier*, Grundriß der Dermatologie. Springer, Berlin 1913, S. 223.
[2]) *Blaschko*, Verhandl. d. Dtsch. Derm. Ges. 1908, S. 309.

Differentialdiagnostisch kam noch die Purpura teleangiectodes annularis Majocchi in Frage.

Mit dieser stimmen überein:

1. Die von Ektasien gebildeten Flecken mit Hämorrhagien. 2. Die langsame Entwicklung der Efflorescenzen. 3. Die symmetrische Anordnung. 4. Der primäre Sitz an den Unterschenkeln.

Die anderen Charakteristica der Majocchischen Erkrankung, das exzentrische Wachstum, der Ausgang in leichte Atrophie und Achromie, konnten nicht festgestellt werden.

Auch das histologische Bild spricht gegen diese Erkrankung (keine ausgesprochenen Capillarektasien, keine Atrophie der Haarfollikel, kein Fehlen der Papillen). Kleinzellige Infiltration um die Gefäße findet sich bei unserem Fall wie auch bei der Majocchischen Erkrankung.

Es handelt sich also in dem beschriebenen Fall weder um eine sog. Stauungsdermatose noch um die Purpura teleangiectodes annularis Majocchis.

Wir stellten in unserem Fall die Diagnose einer Hautschädigung durch Wismut, deren hervorstechendstes Merkmal feinste Hautblutungen waren. Dafür spricht die Tatsache, daß wir der eben beschriebenen Hautaffektion ähnliche auch bei 3 weiteren Patienten beobachten konnten; freilich waren bei diesen die Hauterscheinungen nicht so charakteristisch und nur von kürzerem Bestand und traten nach kombinierter Salvarsan-Wismutbehandlung auf.

Die Salvarsankomponente dürfte für das Zustandekommen der Hauterscheinungen, wie wir sie beschrieben haben, nicht in Frage kommen, da wir derartige Beobachtungen bei nahezu $1^3/_4$ Millionen Salvarsaninjektionen vor der Wismutära niemals zu sehen Gelegenheit hatten. Der eine der 3 Patienten hatte übrigens schon früher Salvarsankuren ohne Auftreten solcher Nebenerscheinungen auf der Haut durchgemacht.

1. *Fall.* J. P., 26jähriger kräftiger Mann. Frühere Hautkrankheiten negiert. Luetische Infektion Dezember 1920. Januar/Februar 1921 und Juni/Juli 1921 kombinierte Salvarsan-Hg-Kur. Mai 1923 Ag.-Salvarsankur begonnen. Januar 1924 wegen Lues + Beginn einer kombinierten Silbersalvarsan-Casbiskur in der Klinik. Nach 3,0 Silbersalvarsan + 12 ccm Casbis, 2 Monate nach Beginn der Behandlung, in der rechten Kniekehle überhaselnußgroßer rotbrauner, nicht infiltrierter Herd; bei Glasdruck konfluierte punktförmige Blutungen. Geringer Juckreiz. Nach 8 Tagen Abblassen, Nachlassen des Juckreizes. Nach 15 Tagen fast verschwunden trotz Weiterführung der Salvarsan-Wismutkur (übliche Dosierung, gewohnte Intervalle). Nach 20 Tagen Hauterscheinungen spontan restlos abgeheilt. Insgesamt 4,2 Silbersalvarsan und 18 ccm Casbis. WaR. negativ. Urin o. B. Temperatur normal.

2. *Fall.* A. Q., 38jähriger Mann. Frühere venerische und Hautkrankheiten negiert. Infektion vor 9 Wochen. Lues I und II (Primäraffekt am Genitale, maculo-papulo-pustulöses Exanthem, Papeln am Genitale, Alopecia specifica), kombinierte Silbersalvarsan-Casbiskur. WaR. +, nach 5,0 Casbis und 0,9 Silbersalvarsan: —. Nach 1,8 Silbersalvarsan und 10 ccm Casbis in der rechten Schlüsselbein- und Schultergegend punktförmige Hautblutungen, die sich im Verlauf von

10 Tagen, trotz Aussetzens der antiluetischen Behandlung, auf den ganzen Körper ausdehnen; Juckreiz. Bei Glasdruck rötlicher bis gelblicher Farbenton je nach dem Grad der Resorption. Urin und Temperatur normal. Innerhalb 14 Tagen Verschwinden der Blutungen unter Natriumthiosulfat (5,6 ccm einer 3—12 proz. Lösung). Später Neosalvarsan ohne Casbis gut vertragen.

3. *Fall.* H. L., 22jährige kräftige Frau. Frühere venerische und Hautkrankheiten negiert. Infektion unbekannt. Wegen Lues + kombinierte Neosalvarsan-Wismutkur. Nach 2 Neosalvarsan- und 4 Wismutinjektionen in der Gegend der Schultergelenke und Schulterblätter multiple, aus punktförmigen Hautblutungen konfluierte rotbraune Herde, die trotz Fortsetzung der Casbiskur von Tag zu Tag zurückgehen und nach 12 Tagen restlos spontan verschwunden sind. Urin und Temperatur normal.

Bei den 3 eben kurz beschriebenen Fällen handelt es sich um das Auftreten von Petechien und Ekchymosen nach Wismutinjektionen, die sich spontan zurückbilden ohne eine nachweisbare sonstige Schädigung. (Urin von Eiweiß, Zucker und Gallenfarbstoff ständig frei; Allgemeinbefinden ungestört.)

Die beobachtete Wismutschädigung kann demnach, soweit überhaupt darüber schon etwas gesagt werden kann, in unseren Fällen wenigstens als harmlos angesehen werden, da sie spontan, selbst bei Fortsetzung der Behandlung, ohne allgemeine Schädigung verschwand. Bei gradueller Steigerung der Hauterscheinungen könnte sie natürlich zu einer gefährlichen Nebenerscheinung werden. Es ist daher von Wichtigkeit, auf derartige Hauterscheinungen bei der Wismutbehandlung zu achten. Sie beweisen erneut, daß die Wismutpräparate nicht die Hoffnung erfüllen, die man in verfrühtem Optimismus an sie geknüpft hat, so daß man in ihrer Gesamtbeurteilung noch sehr vorsichtig sein muß, namentlich im Vergleich mit den zweifellos weit überlegenen Salvarsanpräparaten.

Pruritus als dyspnoisches Symptom mit Bemerkungen über prurigene Summation.

Von

Gotthard Cohen.

(Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten München. — Direktor: Prof. *L. v. Zumbusch.*)

(Eingegangen am 25. Juni 1924.)

Da die theoretischen Überlegungen, welche die vorliegende Arbeit veranlaßt haben, durch die Resultate bestätigt wurden, beginne ich mit der Beschreibung des *Materials*, um unnötige Weitläufigkeiten zu vermeiden.

Es wurden 22 Fälle von allgemeinem Pruritus ohne primäre Hautveränderungen bearbeitet: das sind sämtliche Fälle ohne jede Auswahl, welche mir während meiner Tätigkeit an der Poliklinik bekannt wurden. Diese wurden sämtlich, soweit sie nicht schon von interner Seite kamen, einem internen Ambulatorium bzw. der medizinischen Poliklinik zur Untersuchung übersandt[1]). In den Fällen 1—3 konnte ferner die Alveolar-Co_2-Spannung gemeinsam mit Frl. Dr. *Boeckh* (damals a. d. 1. med. Klinik) bestimmt werden. Leider konnten diese Bestimmungen aus äußeren Gründen nicht fortgeführt werden. Frl. Dr. *Boeckh* sei herzlich gedankt. Anamnestisch wurde bei jedem Patienten außer 1—3 und 12 nach einem genauen Schema vorgegangen, welches auf alle später zu besprechenden Punkte Rücksicht nahm, so daß negative diesbezügliche Resultate jedenfalls nicht an dem Vergessen der Frage liegen, sondern nur an der Indolenz der poliklinischen Patienten.

In den folgenden Protokollauszügen sind nur positive Resultate mitgeteilt.

1. M. K., 72 Jahre alt. J. 7244/22 K.H. Mutter und Bruder geisteskrank. Selbst: Muskelrheumatismus, früher Nicotinabusus. Pruritus besteht seit $^3/_4$ Jahr am ganzen Körper, besonders nachts und bei Aufregungen. Haut: Senilatropisch. Innerer Befund (2. med. Kl.) lag vor: *Emphysem*, starke periphere *Arteriosklerose*, Akrioangiospasmen, Claudicatio intermittens.

Alveolar-CO_2: 21. XII. 1922. 36,2 (normal 35,0—40,0). 23. XII. 1922. 37,0[2]).

---

[1]) Es wurde absichtlich vermieden, einen Internisten speziell an dem Resultat der Untersuchungen zu interessieren, um die Kritik zu vermeiden, „der Wunsch der Entdeckung sei der Vater der Beobachtung gewesen“ (*Bleuler*).

[2]) Zu diesen negativen Resultaten ist zu bemerken, daß 1. die Bestimmungen nach *Haldane* eine gewisse Intelligenz und Gutwilligkeit des Patienten voraussetzen, daß aber in diesem Falle diese Vorbedingungen nicht erfüllt waren; 2. bei Emphysem die geringere Exspirationsfähigkeit zu niedrigeren Werten führt.

Bezüglich psychischer Momente bei diesem Pat. ist zu bemerken, daß Pat. bei Entlassung aus dem Krankenhaus obdachlos gewesen wäre.

2. B. D., 77 Jahre alt. J. 715/23 P. K. Selbst: Muskelrheumatismus, seit 20 Jahren zunehmende Herzinsuffizienz, Ödeme. Pruritus seit $^1/_2$ Jahr, tritt mit mehrtägigen Intervallen auf, besonders an Schultern und Rücken, an deren atrophischer, stark *pigmentierter* Haut zahlreiche Kratzeffekte. Innerer Befund (medizinische Poliklinik) lag vor: *Myodegeneratio cordis.*

Alveolar-CO_2: 12. I. 1923. 42,0. 17. I. 1923. 45,0. 1. II. 1923. 44,3 (an keinem der 3 Untersuchungstage ein besonderer Pruritusanfall).

3. J. Re., 63 Jahre alt. J. 783/23 P.K. Vor 7 Jahren schwerer Rheumatismus, auf Atophan geheilt. Früher Alkoholabusus, Hornbläser. Vor 3 Jahren wegen Herzinsuffizienz erwerbsunfähig, damals auch starker Tremor. Pruritus in stärkerem Maße seit einem Jahre, starkes Fettpolster (100 kg bei 162 cm Größe). *Urticaria factitia.* Intern (1. medizinische Klinik): *Herzhypertrophie* (ausgesprochener Herzbuckel). Periphere *Arteriosklerose, Emphysem,* R.R. 185/130.

Alveolar CO_2: 15. II. 1923. 48,8.

4. J. Ri., 78 Jahre alt. J. 1677/24 P.K. Seit $^1/_2$ Jahr Behinderung bei Miktion, etwas später angeblich Pruritus. Haut mäßig atrophisch. Pruritus morgens am stärksten. Intern (2. medizinische Klinik): *Dilatatio cordis.* R.R. 170/75. *Emphysem. Prostatahypertrophie.*

5. M. Ai., 69 Jahre alt. J. 654/24 P.K. Mutter und Vater an Tuberkulose gestorben, war wegen Rheumatismus in Kissingen. Pruritus und dyspnoische Beschwerden seit mehreren Jahren, angeblich ungefähr gleichzeitig aufgetreten. Haut mäßig atrophisch, 1923 teilweise ekzematisiert. Intern (medizinische Poliklinik): *Myodegeneratio cordis. Emphysem.* Exitus mit hochgradigen Ödemen.

6. E. G., 41 Jahre alt. 1388/24 P.K. Vater rückenmarksleidend. Selbst: Hämorrhoidenoperation, Lungen-Tbc. seit 15 Jahren, Asthma seit 10 Jahren, seit $^1/_2$ Jahr Herzschwäche, seit 2 Monaten Pruritus, bei Asthmaanfällen besonders unerträglich. Haut, abgesehen von Kratzeffekten, o. B. Intern (Lungenberatungsstelle und Privatarzt Dr. *Bock*): Schwere doppelseitige *Lungen-Tbc.* Zwerchfell beiderseits mangelhaft beweglich, *Asthmabronchitis.* Sekundäre *Herzschwäche,* hochgradige Dispnöe.

7. L. P., 34 Jahre alt. 1848/24. Selbst: Pleuritis, Arthritis, 1919 Scabies. Pruritus seit einigen Monaten, besonders nach Schwitzen und Aufregungen. Intern (2. medizinische Klinik): o. B. Psychiatrische Klinik: *Erregbarer Psychopath,* Kriegsneurotiker.

8. A. H., 50 Jahre alt. 1869/24. Mutter an Herzlähmung gestorben. Vater und eine Schwester nervenleidend, andere Schwester an Epilepsie gestorben. Selbst: Schanker, vor 10 Jahren wegen Herzbeschwerden (Herzklopfen, Atemnot) beim Arzt. WaR. negativ, Gon. chron. Pruritus seit 10 Jahren (vgl. Dauer der Herzbeschwerden), nur während 9tägiger Bettruhe nach Bruchoperation sistierend, sofort nach Aufstehen wieder einsetzend. Haut: Kratzeffekte. Intern (medizinische Poliklinik): *Lues cerebrospinalis* (Lumbalpunktion verw., WaR. $\ominus$), antiluetische Kur empfohlen. Chirurgisch (chirurgische Poliklinik): *Striktur* der *Pars posterior urethrae.* (Während der Beobachtungszeit trat eine akute Harnverhaltung ein.)

9. L. H., 66 Jahre alt. 555/24. Bruder: Ischias. Vater an Herzschlag gestorben. Selbst: Scabies, Gelbsucht *ohne* Pruritus, Tabes. Pruritus seit 4 Wochen am Rumpf, besonders Weichengegend. Sehr stark und ausgebreitet bei Abnahme der Bruchbänder. Intern (2. medizinische Klinik und medizinische Poliklinik): *Aortitis luetica. Emphysem. Struma substernalis. Tabes dorsalis.*

10. H. Sch., 39 Jahre alt. 1959/24. Selbst: Seit 3. Jahr zunehmende Beinparese, Blasenlähmung, zahlreiche Tenotomien. Pruritus seit 4 Monaten. Intern

(2. medizinische Klinik): *Spastische Obstipation. Kyphose.* Neurologisch (psychiatrische Klinik): Atypische *Little*sche *Lähmung.*

11. A. M., 39 Jahre alt. 2354/24. Mutter: Herzschlag. Vater: Rückenmarksleidend. Selbst: Seit 12 Jahren *Ulcus duodeni?* Pruritus seit $1^1/_2$ Jahren besonders bei Temperaturwechsel. Intern (2. medizinische Klinik): *Substernale Struma.* — Auffällige *Anämie.*

Anm.: Pat. *psychisch sehr erregbar.*

12. J. G., 34 Jahre alt. 2000/24. *Oxyuren.*

13. F. K., 58 Jahre alt. 1561/24. *Scabies* vor 20 Jahren. Pruritus seit englischer Gefangenschaft, wo er angeblich wegen der ausgiebigen Ernährung mit Salzheringen bei allen Lagerinsassen auftrat (Isle of Man). Verstärkt durch Bewegung, geringer bei Schlafen im Stuhl, besonders stark im Bett. Intern (2. medizinische Klinik): o. B. Neurologisch (medizinische Abteilung der Poliklinik): *Rentenneurose* (auffällige Betonung der Gefangenschaft, kämpft seit Jahren um Rentenerhöhung).

14. P. L., 61 Jahre alt. 2725/24. Vater: Asthma. Mutter: Herzleidend. Selbst: Pleuritis, Polyarthritis, seit 5 Jahren Asthma. Pruritus seit 10 Tagen, angeblich damals Erkältung. Intern (2. medizinische Poliklinik): Hochgradiges *Emphysem, Skoliose, Struma substern.* Verbreiterung des Gefäßbandes.

Anm.: Pruritus nach 3 Tagen *Aq. carb.* verschwunden, auffallende Suggestionsfreudigkeit des Pat.

15. F. Sch., 65 Jahre alt. 972/24. Selbst: Vor 8 und 10 Jahren Nierenstörung (?), seit 10 Jahren Herzbeschwerden, völlig von Nitroglycerintropfen abhängig. Pruritus seit 4 Monaten, Brusthaut lichenifiziert. Intern (2. medizinische Klinik, medizinische Poliklinik): *Dilatatio cordis* (R.R. 150/85). *Emphysem. Asthma bronchiale* mit *cardial-asthmatischer Komponente.*

16. G. D., 76 Jahre alt. 2077/24. Tochter herzleidend und blutarm. Selbst: Früher lange asthmaleidend, Beschwerden beim Wasserlassen. Pruritus seit $^3/_4$ Jahr. Fettpolster noch vorhanden. Angeblich sofort nach Zubettgehen am ganzen Körper rote und weiße Knötchen, welche nach Verlassen des Bettes wieder verschwinden und stark jucken. Keine Urticaria facticia. Intern (medizinische Poliklinik): Periphere *Arteriosklerose,* Zwerchfellstand 7. Rippe, häufig *obstipiert. Prostatahypertrophie.*

17. J. Zi., 68 Jahre alt. 3075/24. Selbst: Hämorrhoiden, seit 30 Jahren zunehmende Beschwerden beim Wasserlassen. Pruritus seit $^5/_4$ Jahren, im letzten Sommer Remission. Haut: Schlaff atrophisch, pigmentierte, abgeheilte Kratzeffekte auf dem Rücken. Intern (medizinische Poliklinik; Chirurgische Poliklinik): *Emphysem. Tremor senilis. Prostatahypertrophie.*

18. J. Zö., 74 Jahre alt. 2987/24. Mutter: Asthma. Selbst: Rheumatismus, Ischias. Seit einigen Jahren Herzbeschwerden, Schwindelanfälle und Beschwerden beim Wasserlassen. Als Kind Handekzem. Pruritus seit 3 Monaten, im Bein beginnend, Ausbreitung im Anschluß an Bronchitis. Haut: Gutes Fettpolster, Pruritus abends und morgens am stärksten. Intern (2. medizinische Klinik): *Prostatahypertrophie. Rest-N:* 68 mg (statt 35 mg.) R.R. 200/90.

19. J. R., 36 Jahre alt. J. 662/24 P.K. Pruritus seit 5 Monaten, zuerst als Krätze diagnostiziert und erfolglos behandelt, vor 6 Wochen Atembeschwerden, bald danach schnell wachsende Geschwulst am Hals. Chirurgische Klinik: Operation eines *Mediastinaltumors,* der nicht radikal entfernt werden konnte. Nach Operation zunächst Aufhören von Dyspnöe und Pruritus.

20. J. H., 52 Jahre alt. 3210/24. Mit $^1/_2$ Jahr Kniegelenksentzündung, seit 20 Jahren Husten und Atemnot, besonders nach dem Essen. Pruritus seit $^1/_2$ Jahr auf der Brust, seit 4 Monaten am ganzen Körper. Haut bis auf Kratzeffekte an

den Beinen o. B. Intern (1. medizinische Klinik): *Keine deutliche* (!) *Herzinsuffizienz. Emphysem.*

21. G. C., 69 Jahre alt. Mutter: Schrumpfniere. Familie: Gehäufte arthritische Erkrankungen. Selbst: Lues mit früh einsetzender Beteiligung des Herzens. Pruritus seit mehreren Jahren. Haut: Senil atrophisch. Sektionsbefund (Dr. *Ruppert*, Karlsruhe): *Aorteninsuffizienz* mit ausgedehntestem *Aneurysma aortae*, schwere periphere *Arteriosklerose.*

22. F. R., 66 Jahre alt. 3258/24. Selbst: Lues, Scabies, Hämorrhoiden, chronische Obstipation, Go., Lues cerebrospinalis, seit 1 Jahr Beschwerden bei Wasserlassen. Pruritus seit mehreren Jahren universell und dauernd, am Kinn krisenartig. Intern (medizinische Poliklinik): *Aorteninsuffizienz, Lues cerebrospinalis* (Prof. *v. Malaisé*). Chirurgisch (Poliklinik): *Strikturen* der Harnröhre.

Pruritus als dyspnoisches Symptom.

Aus diesen Krankengeschichten ergibt sich:

1. Unter 22 Fällen von Pruritus befand sich kein Fall, bei dem nicht pathologische Befunde vorhanden waren, als deren Symptom der Pruritus erklärt werden konnte.

2. Unter den gefundenen Erkrankungen (20 Interne) treten die Erkrankungen, welche im Sinne einer Dyspnöe bzw. Asphyxie der Haut wirken, auffallend in den Vordergrund: es sind dies 19 Fälle (1—6, 8—11, 14—22), in 12 Fällen (2—3, 5—6, 8, 14—16, 18—21) haben die Patienten auch spontan wegen dyspnoischer Beschwerden den Arzt aufgesucht. Auf die Frage, warum in den übrigen 7 Fällen die Patienten subjektiv nicht unter Dyspnöe litten, ist zu antworten:

a) *Krehl* weist darauf hin, daß das Gefühl der Dyspnöe stark von Gewöhnung und Achtsamkeit der Patienten abhängig ist.

b) Es ist wohl denkbar, daß bei Dyspnöegefahr der Körper an der Haut spart, so daß das ZNS., in welchem das Dyspnöegefühl ausgelöst wird, noch ausreichend ventiliert wird. *Krehl* macht besonders auf die Sparsamkeit des Organismus bei drohender Dyspnöe aufmerksam (S. 627). Man bedenke die schlechte periphere Durchblutung bei Anämischen (sehr auffallend bei Fall 11), ferner den Hinweis *Tigerstedts* auf die ungleiche Verteilung der Blutgase in den einzelnen Gefäßgebieten So käme Pruritus als *Frühsymptom von Dyspnöe* in Betracht und einzelne Anamnesen scheinen hierfür zu sprechen, worauf ich aber bei der Unzuverlässigkeit aller anamnestischen Angaben keinen Wert legen möchte.

c) Im einzelnen kommen bei unseren Fällen zur Erklärung der fehlenden Dyspnöe folgende Momente in Betracht. Bei Fall 1, 4 und 10 die besonders ruhige Lebensweise der Patienten, bei 9, 17 und 22 die unten zu besprechende „prurigene Summation“[1]).

Da die Auffassung von Pruritus als Asphyxie der Haut, d. h. als die Empfindung, welche eine stärkere CO_2-Anhäufung in ihr begleitet,

[1]) Der Ausdruck stammt von *Jacquet*, welcher beobachtete, daß Pruritus häufig durch Zusammenwirken mehrerer prurigener Faktoren entstehe.

soweit ich die Literatur übersehe, noch nicht beachtet wurde, soll im folgenden auf die theoretischen Konsequenzen dieser Auffassung etwas näher eingegangen werden[1]).

Pruritus ist nach *Jacquets* Definition die Sensation, welche reflektorisch den Kratzreflex auslöst. Durch das Kratzen bzw. Reiben (*Darier*) wird eine lokale Zirkulationsanregung herbeigeführt, d. h. der Organismus hat nach dem Prinzip der doppelten Sicherung zwei Möglichkeiten, eine Hautstelle, welche wegen Anhäufung von CO_2 oder toxischen Stoffen eine verstärkte Zirkulation fordert, zu befriedigen.

1. Den Weg des vasomotorischen Reflexes wie überall im Körper;
2. den Weg der mechanischen Hilfe von außen durch den Kratzreflex, dessen Zweckmäßigkeit leicht verständlich ist, wenn man bedenkt, daß die Vasomotoren der Haut in ihrer Reaktionsfähigkeit auf endogene Reize durch die oft dominierende Stärke der von *außen* wirkenden akzidentellen Reize wie Temperatur und Bestrahlung beeinträchtigt werden.

Jacquet hat bereits darauf hingewiesen, daß Pruritus eine physiologische Empfindung ist, die nur im allgemeinen nicht beachtet wird. Auch das Ohr hört normalerweise die Geräusche seiner Blutgefäße nicht, und die Dyspnöe, die im Verlauf jeder Exspiration eintritt, bemerkt man nur, wenn man darauf achtet. Der Pruritus ist eben wie die zentrale Dyspnöe die Empfindung, welche erhöhtes Sauerstoffbedürfnis des Körpers bzw. einer bestimmten Hautstelle anzeigt. Und so ist es verständlich, daß wir nur unsere Aufmerksamkeit auf die Empfindungen unserer Haut hinzulenken brauchen, um bald hier, bald dort, an uns selbst Juckempfindungen zu bemerken. Der Parallelismus zwischen Medulla oblongata und Haut bezüglich dyspnoischer Reize geht ja übrigens so weit, daß wir analog der prurigenen Wirkung der Rest-N-Erhöhung auch ein renales Asthma auf dem Wege über die Medulla oblongata kennen. Für die Entstehung des „pathologischen“ Pruritus, d. h. des Pruritus, der über die Schwelle des Bewußtseins tritt, ergeben sich daher folgende zwei Möglichkeiten:

---

[1]) Daß Pruritus lokal bei venöser Stauung auftritt, z. B. bei Varicen, Strumen, Hämorrhoiden, auch bei Bierscher Stauung usw., ist bekannt, und *Nobl* macht speziell darauf aufmerksam, daß bei Varicen der Pruritus den venösen Stauungen im capillären und präcapillären Gebiet parallel, den ekzematösen Hautveränderungen aber vorauszugehen pflegt. Hier und an anderen Stellen aber wird der Pruritus als Drucksymptom auf die Tastnerven (spez. Sinnesenergien?!) von *Sack*, als Symptom schlechter Gewebsernährung (*Jesionek*) oder als osmotische Störung (*Schade*) aufgefaßt, nirgends wird auf die Bedeutung speziell der CO_2-Anhäufung hingewiesen. Trotzdem haben schon *Darier* und *Jesionek* gelegentlich auf das Vorkommen von Pruritus bei allgemeinen Zirkulationsstörungen aufmerksam gemacht.

1. Pathologische Fixierung der Aufmerksamkeit auf den physiologischen Pruritus: psychogener Pruritus[1]).

2. Pathologische Steigerung des Pruritus selbst durch Vermehrung der prurigenen wirkenden Stoffe in der Haut.

Leider erscheint es ziemlich aussichtslos, die Bedeutung der CO_2-Anhäufung für das Zustandekommen des Pruritus exakt zu beweisen, denn der Rückschluß von CO_2-Gehalt des Lungenblutes auf denjenigen der Peripherie ist nach *Tigerstedt* nicht zwingend und die *Krogh*sche Mikromethode, welche an sich den Gasgehalt an einer juckenden Stelle zu bestimmen gestattet, ist nach *Krehls* Ansicht für die Anwendung in der Klinik zu schwierig. Immerhin sprechen die angeführten klinischen Beobachtungen für die Richtigkeit dieser Anschauung und es fügt sich dieselbe ungezwungen in unsere allgemeinen Vorstellungen über die innere Steuerung unserer Körperfunktionen ein.

Die physikalisch-chemischen Vorgänge beim Pruritus sind wohl illustriert durch die Tatsachen, daß CO_2- und Rest-N-Anhäufung im Gewebe zu Quellung führen (*M. H. Fischer*) und beginnende Quellung bereits prurigen wirken kann, wie *Wirz* an Urticariaquaddeln beobachten konnte. Ferner sei an *Schades* Vergleich der Nervenendkörperchen mit dem Bau eines Osmometers, an die bekannte Kombination zwischen Urticaria und Pruritus senilis (*Kaposi*) und an den Mechanismus der Ödementstehung bei Kreislaufstörungen und Nephritis erinnert.

Spezielle Bemerkungen zu den Fällen.

(Parallelfälle in der Literatur.)

1. Vasomotorische Störungen (Fall 1 und 8) allgemein: *Sack*, *Wolff-Mulzer*, *Darier*, *Jesionek*, *Unna*, *Winckler*. Kasuistisch: *Mitchell* und *Allen*: Raynaudsche Gangrän. *Hyde*: Pruritus verbunden mit Teleangiektasien bei Basedow. *Ullmann*: Zusammenfallen von Pruritusanfällen mit Anfällen von Bradykardie. *Barnes*: Digitalistherapie bei lokalem Pruritus. *Laborderie* und *Kaufmann* haben Hochfrequenzströme therapeutisch wegen der dekongestionierenden Wirkung angewandt. *Hoffmann* hat auf das Vorkommen von Pruritus bei Arteriosklerose hingewiesen.

2. Anämie (Fall 11): Auch hier ist wieder auf den Fall von *Mitchell* und *Allen* hinzuweisen (der auch ein gutes Beispiel für prurigene Summation ist). Hier bestand neben der Raynaudschen Gangrän: Urobilinämie, alte Malaria, Erythrocytolysis und Anämie. Vgl. ferner *Darier*, *Jessner* und *Jadassohn*.

3. Urticaria (Fall 3 und 16): Auf die Kombination von Pruritus mit Urticaria haben *Kaposi*, *Brocq* und *Milian* hingewiesen (siehe auch oben S. 37).

4. Asthma (Fälle 6, 14—16, 20—21): Von *Brocq* wird Alternieren von Asthma mit Pruritusanfällen erwähnt. Hier sei auch an andere Zusammenhänge von Pruritus mit dem vegetativen Nervensystem erinnert: *Mestschewsky*: Fall von Pr. ferox, bei dem auf Pilocarpininjektionen nur an den juckenden Stellen Schweiß auftrat. *Darier*: Cutis anserina bei Pruritus. *Cohen*: 2 Fälle von anaphylaktischem Pruritus.

[1]) Unverständlich erscheint, warum *Winckler* den Pruritus unter die Gefühle, statt unter die Empfindungen rechnet: „weil der Pruritus durch Vorstellungen erzeugbar sei", denn offenbar *entsteht* er überhaupt nicht, sondern wird nur nicht immer *bemerkt*.

5. Magen-Darmkanal (Fälle 10—11, 16, 22): *Jadassohn* weist auf Verstopfung hin, *Spiethoff* hat in 15 Pruritusfällen intestinale Störungen gefunden. Hierzu ist zu bemerken, daß in 11 Fällen auch starke Ekzematisation bestand und nicht ersichtlich ist, ob eine Auswahl der Fälle stattfand, wie sie von den gleichzeitig mitgeteilten Ekzemfällen zugegeben wird. Vgl. ferner *Lier* und *Porges, Noxon Toomey.*

6. Frühsymptom von malignen Tumoren (Fall 19): *Leopold, Reitmann, Wickham, Besnier* und *Doyon, T. Clarence Webster.*

7. Pruritus und Urobilinämie (Fall 2): Der Pruritus bei Ikterus wird auf die Gallenfarbstoffe bezogen (*Krehl*). Für den *essentiellen* Pruritus haben auf Urobilinämie hingewiesen *Gilbert* und *Lerebouillet, Sergeant.* Ferner haben *Crocker* und *Herz* Pruritus bei Leberanschoppung beschrieben. Zur Erklärung des späten Auftretens des Pruritus bei Fall 2 ist zu sagen, daß bei Kreislaufstörungen die vermehrte Bilirubinausschwemmung aus der Leber mit Dunkelfärbung der Haut häufig erst zu späteren Zeitpunkten auftritt (*v. Hoesslin*). Vgl. *Mitchell* und *Allen.*

8. Pruritus bei Erkrankungen des Zentralnervensystems (Fälle 8—10, 17, 22): Wurde schon häufig beschrieben, hauptsächlich bei Tabes: *Savin, Günzburger, Milian, Bitot, Cordier* und *Cremieu.* Auch dort wurde schon die etwas abweichende, segmentale Lokalisation der Prädilektionsstellen beschrieben. Ferner Pruritus bei Paralyse: *Sarbò,* und bei embolischen Hemiplegien: *Joseph.* Bei den bisher beschriebenen Fällen von Pruritus bei Zentralnervensystemerkrankungen sind mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch Erkrankungen des Gefäßsystems vorhanden gewesen (Häufigkeit der Aortitis luetica bei luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Vgl. unsere Fälle 8—9, 17 und 22) bzw. sicher bei den Embolien. Der Pruritus kommt dann zustande durch die allgemein erhöhte nervöse Reizbarkeit bei allgemeinen Erkrankungen des Zentralnervensystems, also hier für die bereits an sich erhöhten prurigenen Reize. In Fall 10 wurde eine eigentliche Kreislaufstörung nicht festgestellt, doch bekanntlich wirken Thoraxdeformitäten allgemein schädigend auf Lungenfunktion und Herz. Hinzu kam allerdings auch in unserem Fall eine spastische Obstipation.

9. Psychogener Pruritus (Fall 7 und 13): Vgl. *Sack.*

Es wäre wünschenswert, daß Parallelfälle zu der Angabe von Fall 13 über Pruritus nach einseitiger Ernährung mit Salzheringen veröffentlicht würden, da meines Wissens etwas Diesbezügliches in der Literatur bisher nicht bekanntgeworden ist.

10. Pruritus durch Urinretention (Fälle 4, 6, 16—18, 22): Ist wohl nichts Neues (vgl. *Jessner*).

Was schließlich die Bedeutung von konstitutionellen Momenten wie Arthritismus, ferner die *Mnemodermie*[1]) anbelangt, so sei hier der Raumersparnis und der Unsicherheit der abzuleitenden Schlüsse wegen auf die tabellenmäßige Zusammenstellung im folgenden Abschnitt verwiesen.

Die Regel von der prurigenen Summation (*Jacquet*).

Wenn sich nun zwar zeigt, daß sich gewisse interne Veränderungen mit Regelmäßigkeit beim Pruritus finden, so bleibt doch die Frage offen, warum diese Veränderungen so oft ohne Pruritus beobachtet werden. Daß verschiedene Menschen verschieden stark zu Pruritus disponiert sind, spielt wohl eine Rolle — man vergleiche oben, was *Krehl* über die Unregelmäßigkeit der Dyspnöeempfindung sagt. Aber z. B. bestand

---

[1]) Neigung der Haut zu Pruritus nach früher durchgemachten pruriginösen Erkrankungen, wie z. B. Scabies, Ekzem (*Jacquet*).

bei unserem Fall 9 früher *Ikterus ohne* Pruritus. Klarer wird die Frage erst, wenn man die Fälle auf prurigene Summation hin betrachtet. Schon *Jacquet* beobachtete, daß Pruritus häufig durch Zusammenwirken *mehrerer* prurigener Faktoren entsteht: prurigene Summation. In dieser Richtung sind unsere Fälle sehr anschaulich, wie die Tabelle zeigt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12²)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Summe
Trach. Sten.									+		+			+					+				4
Lungen	+		+	+	+	+			+					+	+	+	+			+	+		12
Thor. def.										+				+									2
Herz		+	+	+	+	+		+	+					+	+			+		+	+	+	13
Art. scler.	+		+													+					+		4
Anämie											+												1
Dyspn. Fakt.	2	1	3	2	2	2	0	1	3	1	2		0	4	2	2	1	1	1	2	3	1	36
Urinretent.				+				+								+	+	+				+	6
Urobilinämie		+																					1
Intest. Stör.										+	+	Ox.				+						+	4(5)
Tbc.						+																	1
Mal. Prozeß																			+				1
Psyche¹)	+						[+]				+		[+]										4
Mnemodermie							+		+				+									+	4
ZNS.			+					+	+	+							+					+	6
Heterologe Faktoren	2	2	2	2	1	2	3	3	3	3	3	1	2	1	1	3	3	2	2	1	1	5	
Ikt. Vor. geg.									+														1
Arthritismus	+	+	+		+		+	+					+	+				+		+	+		11
Asthma						+							+	+	+	+							5
Hämorrhoiden						+											+					+	3
Hautatrophie	+	+															+				+		4
Fakt. v. Bed.?	2	2	1		1	2	1	1	1				2	2	1	1	2	1		1	2	1	
Familiäre Fakt.										³)													
Herz								+	+		+			+		+							5
Asthma														+				+			+		3
Arthritismus																					+		1
Nervenkrankheiten	+					+	+	+	+		+												6

Keine Rücksicht wurde in dieser Zusammenstellung auf die Einteilung nach dem Alter genommen. Wenn auch verständlich ist, daß bei dem oben geschilderten physiologischen Mechanismus der Juckempfindung das Alter mit seiner Neigung und auch Gelegenheit zur Selbstbeobachtung und Hypochondrie stärker wie andere Lebensalter zum Pruritus disponiert, so zeigen doch auch unsere Fälle, daß je nach der Stärke der übrigen prurigenen Faktoren jedes Alter von diesem Leiden befallen werden kann, ohne irgendwelche Abweichungen in den Erscheinungen. Daß mehr alte als junge Leute erfahrungsgemäß an Pruritus leiden, liegt in der Natur der eigentlichen prurigenen Faktoren. Ferner wurde die Hautbeschaffenheit nur der Vollständigkeit

¹) Bei den eigentlich psychogenen Fällen ist natürlich wegen der ganz anderen Entstehungsart (vgl. S. 36) keine prurigene Summation zu erwarten.

²) Bei Fall 12 konnten genaue Anamnese und innere Untersuchung nicht vorgenommen werden.

³) Vater unbekannt.

wegen angeführt, da auch unsere Fälle die Beobachtung der *Kaposis* bestätigen, daß Hautbeschaffenheit und Pruritus in keinem Zusammenhang stehen.

Im übrigen dürfte die Tabelle ohne weitere Bemerkungen mit genügender Deutlichkeit die Richtigkeit der Regel von der prurigenen Summation mit Beispielen belegen. Diese Regel, als ein Hinweis auf die Kompliziertheit der Bedingungen, welche zu einer Krankheit führen, erscheint uns auch so von allgemeinem Interesse. Denn bisher ist es nur bei wenigen Krankheiten gelungen mehrere spezifische Faktoren zu erkennen, welche die Erkrankung bedingen. Auch die Einbeziehungen von Mnemodermie (*Jacquet*) und von familiären Umständen dürfte keineswegs als Spielerei zu betrachten sein. Nur wenn wir lernen, wirklich alle einzelnen, individuellen Momente, welche die kranke Persönlichkeit ausmachen, exakt zu erfassen, ohne uns auf ein einzelnes chemisches oder sonstiges Moment festzulegen, wird es gelingen, den Kranken zu helfen.

Zusammenfassung.

1. Es wurde gezeigt, daß ganz allgemein dem Pruritus eine bedeutungsvolle Stellung in der Semiotik zukommt. Denn er ist offenbar keine Krankheit sui generis, sondern weist regelmäßig auf andere krankhafte Zustände des Körpers oder der Psyche hin.

2. Fall 19 mahnt nachdrücklich, bei allen in Betracht kommenden Fällen von Pruritus auch auf maligne Tumoren hin zu untersuchen. Wäre in unserem Fall dies geschehen, so hätte der Tumor vielleicht noch im operablen Stadium entdeckt werden können.

3. Nach unseren Fällen hat es den Anschein, daß Urinretention bei indolenten Patienten früher am Pruritus wie an den Miktionsbeschwerden als Erkrankung empfunden werden kann.

4. Praktisch empfiehlt es sich, bei Pruritus in Anamnese und Untersuchung sorgfältig nach einem festen Schema vorzugehen, welches alle bekannten Möglichkeiten der prurigenen Ursachen berücksichtigt, da man schon wegen der Indolenz der Patienten sonst leicht vermeidbare Mißerfolge hat.

5. Verschiedenen kasuistischen Fällen der Literatur konnten analoge Fälle zur Seite gestellt werden.

6. Die Einsicht in den psychologischen Mechanismus der Juckempfindung zeigt, daß bei jeder Pruritus-Therapie (wir haben besonders gute Erfahrungen mit Höhensonnenbestrahlungen gemacht) auch das *suggestive Moment* stark betont werden muß, ebenso wie bei der Behandlung des Ohrensausens bei oder nach Tubenverschluß (vgl. Fall 14).

7. Die biologische Bedeutung und Zweckmäßigkeit des Pruritus für die Regulation der Hautdurchblutung wurde geschildert.

8. Die große Wichtigkeit der CO_2-Spannung im Gewebe für dessen normalen Erregungszustand (*Meyer-Gottlieb* S. 448) wurde durch die Tatsache illustriert, daß sich von 20 organischen Pruritus-Fällen 19 als dyspnoisch bedingt erklären ließen, während alle anderen prurigenen Ursachen viel seltener gefunden wurden.

Herrn Privatdozent *Hermann Werner Siemens* danke ich auch an dieser Stelle für die Überlassung der Fälle.

Literatur.

Barnes, Med. record **101**, Nr. 15. 1922; ref. Zentralbl. **5**, 493. 1922. — *Bauer, J.*, Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 2. Aufl. S. 418. — *Besnier* und *Doyon*, Traduct. de Kaposi **2**, 733. 1892; bei *Jadassohn*. — *Bitot*, ref. Dermatol. Monatsh. 1911, S. 393. — *Bleuler*, Das autistisch-undiszIplinierte Denken in der Medizin. Jul. Springer. — *Brocq*, Dermatol. Wochenschr. 1915, S. 425; ref. Bull. med., Orig. 1913. — *Cohen*, Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **1**, 284. 1921; ref. — *Cordier* und *Crémieu*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1915, S. 427. — *Crocker*, bei *Jadassohn*, Brit. journ. of dermatol. 1904, S. 378ff. — *Darier-Jadassohn*, Lehrbuch der Hautkrankheiten. S. 351. Jul. Springer 1913. — *Fischer, M. H.*, bei *Wirz*, S. 253. — *Gilbert* und *Lereboullet*, bei *Bauer*, Semaine méd. 1901; Journ. méd. franc. 1910. — *Günzburger*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 33. — *Herz*, bei *Jadassohn*, Brit. journ. of dermatol. 1904, S. 490. — *Hoffmann*, Therapie der Hautkrankheiten. Bonn 1917. — *v. Hösslin*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 798. — *Hyde*, ref. Dermatol. Wochensch. 1908, S. 339 (Brit. journ. of dermatol. 1908). — *Jacquet*, La pratique dermatologique 1904. — *Jadassohn*, Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. 5. Internat. dermatol. Kongr. 1905. — *Jadassohn*, Prurigo und Neurodermatitiden. Dtsch. Praxis 1902. — *Jesionek*, Biologie der gesunden und kranken Haut. 1916. S. 293. — *Jessner*, bei *Jadassohn* (Dermatol. Vortr. Bd. I. S. 9. Würzburg 1900). — *Joseph*, bei *Mracek* (Berlin. klin. Wochenschr. 1885, Nr. 30). — *Kaposi*, Hautkrankheiten 1899. — *Kaufmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 246. — *Krehl*, Pathologische Physiologie. S. 625—627. 1923. — *Krogh*, in: Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. — *Laborderie*, Journ. de radiol. et d'électrol. **5**, 264—270. 1921; ref. Zentralbl. **4**, 426. — *Leopold*, ref. Dermatol. Monatsh. 1909, S. 338. — *Lier* und *Porges*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 197. — *Mracek*, Handbuch der Hautkrankheiten. Bd. IV. S. 2. 1909. — *Mestschewsky*, Dermatol. Wochenschr. 1914, S. 57. — *Meyer* und *Gottlieb*, Experimentelle Pharmakologie 1921. — *Milian*, ref. Dermatol. Monatsh. 1911, S. 614. — *Mitchel* und *Allen*, ref. Dermatol. Monatsh. 1908, S. 274. — *Nobl*, Der varicöse Symptomenkomplex. 1918. — *Noxon Toomey*, Urol. a. cut. review **26**, 7. 1922. — *Reitmann*, ref. Dermatol. Monatsh. 1908, S. 562. — *Sack*, Münch. med. Wochenschr. S. 141 (Psychogener Pruritus). — *Sack*, bei *Mracek*. — *Sarbo*, bei *Mracek* (Orvosi Hetilep 1897). — *Savin*, Dermatol. Zeitschr. 1912, S. 922. — *Schade*, bei *Pulay*, Dermatol. Wochenschr. **72**, 465. — *Sergeant*, bei *Bauer* (Thèse de Lille 1910). — *Spiethoff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **90**. — *Tigerstedt*, Lehrbuch der Physiologie. S. 373. 1902. — *Ullmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 19. — *Unna, P. G.*, ref. Dermatol. Wochenschr. 1916, S. 486 (Berlin. klin. Wochenschr. 1915/16). — *Webster, T. Clarence*, bei *Jadassohn*. — *Wickham*, bei *Jadassohn*. — *Winckler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **99**, 273. — *Winckler*, Dermatol. Monatsh. 1911, S. 223. — *Wirz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**, 253. — *Wolff* und *Mulzer*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. S. 584. 1917.

Lokales embolisches Bismogenol-Exanthem.

Beitrag zum gleichnamigen Aufsatz von Freudenthal in Band 147 Heft 1 des Archivs.

Von

Pol.-Medizinalrat Dr. V. Nagel, Halle a. S.

(Aus der Geschlechtskrankenabteilung der Schutzpolizei im Regierungsbezirk Merseburg.)

(Eingegangen am 15. Juli 1924.)

Die Bemerkung *Freudenthals*, es sei auffallend, daß bisher von anderer Seite ähnliche Fälle, wie er sie an dem Krankenmaterial der Breslauer Dermatologischen Universitätsklinik bereits 3 mal beobachtet habe, nicht berichtet seien, veranlaßt mich zur Veröffentlichung eines von mir vor ca. $1^1/_2$ Jahren beobachteten Falles, der wohl auch als „lokales embolisches Bismogenol-Exanthem" anzusprechen ist.

Mein Pat. erhielt die 6. Injektion = 1 ccm Bismogenol einer reinen Bismogenolkur. Die vorhergehenden Injektionen hatte er anstandslos vertragen. Alle wurden mit der üblichen Technik (Ansaugen von Blut vor der Injektion!) und an der üblichen Stelle gemacht. Während der Injektion keinerlei Beschwerden. Nach etwa 10 Minuten verspürte er starkes Hitzegefühl im ganzen Körper, es wurde ihm schwarz vor den Augen, er mußte sich wegen starker Schmerzen im Gesäß sofort legen. Gleichzeitig schwoll die betreffende Gesäßbacke stark an; im Bein krampfartiger Schmerz. Husten und Hustenreiz war nicht vorhanden. Ich verordnete sofort Umschläge mit essigsaurer Tonerde; der Patient konnte nach etwa $^1/_2$ Stunde in seine Wohnung fahren. Unterwegs wurden die Schmerzen im Gesäß und im Bein wieder so heftig, daß ich in seine Wohnung gerufen wurde.

Ich fand hier nach wenigen Stunden eine noch stärkere Anschwellung der ganzen Gesäßbacke mit bläulich-rot verfärbten Flecken um die Injektionsstelle. Am nächsten Tage hatten sich die Flecken nach allen Seiten, besonders nach der Gegend des Trochanter maior zu, bedeutend vergrößert. Zwischen den einzelnen Flecken Hautpartien von normaler Farbe. Das Ganze machte den Eindruck eines merkwürdig netzartig angeordneten Exanthems. Das Gesäß fühlte sich hart infiltriert an und war bei der geringsten Berührung sehr empfindlich. Die Schmerzen im Bein, bis in die Fußspitzen, waren gleichfalls sehr stark. Erst nach 1 Woche waren alle Erscheinungen so weit abgeklungen, daß Pat. wieder laufen konnte. Das bläulich-rote Exanthem ging allmählich in eine bräunliche Pigmentierung über und verschwand innerhalb einiger Wochen ganz.

Ich habe seinerzeit von einer Veröffentlichung Abstand genommen, zumal ich auch in der Literatur nirgends einen Hinweis auf einen derartigen Zufall fand. Eine fehlerhafte Technik glaubte ich ausschließen

zu können, da ich schon damals Hunderte von Bismogenolinjektionen ohne jede Störung gemacht hatte. Ich unterzog sofort das Bismogenol aus der betreffenden Flasche einer mikroskopischen Dunkelfelduntersuchung und fand, daß es aus einer Unmenge feiner Nadeln bestand, die teilweise in Büscheln in Form von zusammengebundenen Ährengarben zusammenlagen, während *Grimme* es als amorphes Pulver, frei von scharfen Krystallkanten, schildert und hierin einen besonderen Vorzug erblickt. Ich glaubte an eine fehlerhafte Bismogenoldarstellung, überzeugte mich jedoch bald (vgl. *Freudenthal*), daß auch andere Sendungen von Bismogenol bis in die neueste Zeit stets dasselbe mikroskopische Bild ergaben, und daß alle weiteren Injektionen, auch bei demselben Patienten, stets anstandslos vertragen wurden. Trotz inzwischen mehreren tausenden Bismogenolinjektionen habe ich nie wieder einen ähnlichen Fall gesehen, möchte mich aber doch der Ansicht *Freudenthals* anschließen, daß das Bismogenol die Ursache für arterielle Embolie war mit den Folgeerscheinungen eines lokalen Bismogenol-Exanthems, dessen Entstehung in der *Freudenthal*schen Arbeit ausführlich geschildert ist.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Würzburg [Vorstand: Prof. *K. Zieler*].)

Beiträge zur Frage des sogenannten „Salvarsanikterus“.

Von
Priv.-Doz. Dr. **Georg Birnbaum.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Juni 1924.)

Die recht verschiedene Beurteilung, die eine im Verlauf oder nach einer Salvarsan- bzw. Salvarsan-Hg-Behandlung bei einem Syphiliskranken auftretende Gelbsucht erfährt, läßt es berechtigt erscheinen, über die in den letzten Jahren an der Würzburger Universitätsklinik und Poliklinik für Haut und Geschlechtskranke beobachteten Ikterusfälle zu berichten*). Eine Besprechung der im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen soll an anderer Stelle erfolgen.

Wir haben von 1919 bis jetzt 18 Fälle von Gelbsucht bei mit Salvarsan- bzw. Salvarsan-Quecksilber bzw. Quecksilber allein behandelten Syphilitikern gesehen, ferner eine akute Leberatrophie und schließlich einen Fall von Gelbsucht nach Salvarsanbehandlung bei einer Kranken ohne Syphilis. Behandelt wurden in dieser Zeit rund 1000 Syphiliskranke mit über 20 000 Salvarsaneinspritzungen. Durchschnittlich befand sich von diesen jeder einzelne $13^1/_2$ Monate in Behandlung oder Beobachtung, während sich bei den Haut- und Tripperkranken, unter denen 4 Fälle von Gelbsucht beobachtet wurden, eine durchschnittliche Dauer der Behandlung und Beobachtung von etwa $3^1/_2$ Wochen errechnen läßt. Schon aus diesem Grunde erscheint die Aufstellung von Verhältniszahlen zwecklos, zumal bei den Syphiliskranken — ganz abgesehen von der ursächlichen Bedeutung der Syphilis selbst für eine Gelbsucht — viel eingehender nach Gelbsucht gefahndet worden ist als bei den Haut- und Tripperkranken. Die akute Leberatrophie ist schon ausführlich veröffentlicht [*Zieler* und *Birnbaum*[1])]. Sie ist ebenso

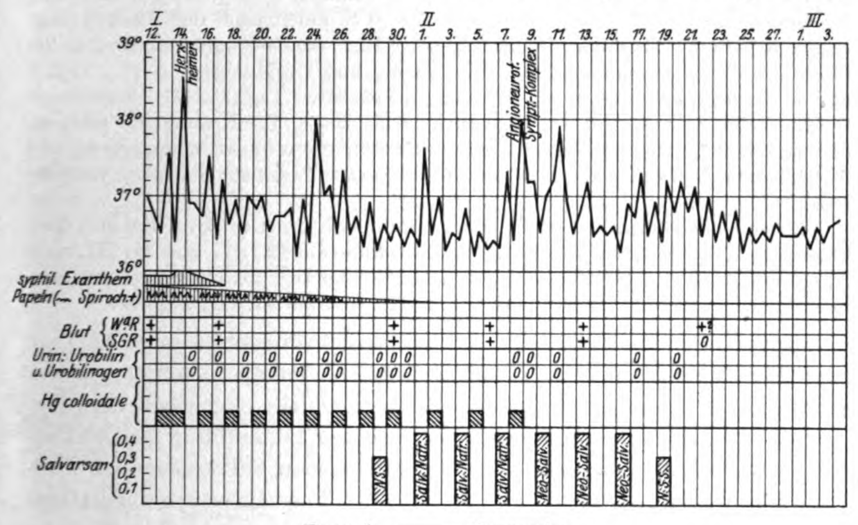
*) Über einen Teil dieser Fälle und über die während des Krieges am Kriegslazarett IV. Brüssel (Chefarzt Prof. *Zieler*) beobachteten 100 Fälle von „Salvarsanikterus“ wurde schon an anderer Stelle (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**, 350. 1924) kurz berichtet.

[1]) *K. Zieler* und *G. Birnbaum*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 18, S. 664.

wie in einem 2. Falle (keine Syphilis, keine Salvarsanbehandlung) in unmittelbarem Anschluß an eine i. v. Yatrenbehandlung aufgetreten und muß auf diese zurückgeführt werden*).

Da nur genaue, fortlaufende klinische Beobachtungen und Untersuchungen eine Klärung der Frage des „Salvarsanikterus" bringen können, erscheint uns ein näheres Eingehen auf unsere Beobachtungen notwendig. Aus dem gleichen Grunde müssen 2 unserer Fälle, die wir infolge ambulanter Behandlung nicht genau genug verfolgen konnten, für die Beurteilung ausscheiden.

Aus bekannten Gründen können wir leider nur bei 2 Fällen die fortlaufende Bilirubinbestimmung im Blute in Kurvenform bringen.



Kurve 1. ——— Temperatur.

1. [Vgl. *Zieler*[4]]: M. G., 19 Jahre, 67 kg Körpergewicht. Syphilisansteckung Anfang Nov. 1921. Aufnahme 13. I. 1922: Papeln am Genitale und auf den Mandeln, maculo-papulöses Exanthem, Tripper der Harnröhre und des Gebärmutterhalskanals. WaR. +, Spirochäten in den Papeln +. Lumbalpunktion (17. I.): nur etwas erhöhte Zellzahl (8). Behandlung zunächst mit im. und iv. Einspritzungen von kolloidalem Quecksilber mit Einzelgaben von 0,02 und 0,025 Hg (einem, wie die Folgezeit ergab, recht wenig wirksamen Präparat), später (vom 29. I. ab) auch mit Salvarsan: vom 13. I. bis 8. II. 13 Hg-Einspritzungen (insgesamt 0,275 Hg) und vom 29. I. bis 19. III. 8 Salvarsangaben (1 mal 0,3; 3 mal 0,45 Neosalvarsan bzw. Salvarsannatrium und 1 mal 0,3 Neosilbersalvarsan). Näheres siehe Kurve 1. Hg- und

*) Neuere Veröffentlichungen [*Hertzberg*[2]), *Peemöller*[3])] legen die Möglichkeit nahe, daß wir damals nicht einwandfreie Yatrenpräparate in den Händen gehabt haben, da auch andere Ärzte in der gleichen Zeit gehäufte Störungen beobachtet haben.

[4]) Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26, S. 989; Ref.

[2]) *K. Hertzberg*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 37, S. 1830.
[3]) *Fr. Peemöller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922 Nr. 36 S. 1205.

Salvarsanbehandlung sehr schlecht vertragen. Wiederholt Fiebersteigerungen (bis 38,5°), mit starken Kopfschmerzen. Spirochäten verschwanden erst am 27. I. (nach 7 Hg-Spritzen). Nach der 13. Quecksilbergabe (8. II.) sehr starker angioneurotischer Symptomenkomplex von etwa 3stündiger Dauer. Nach der 8. Salvarsangabe (19. II.) mehrtägige Kopfschmerzen mit Erbrechen. Körpergewicht während der Behandlung von 67 kg auf 62,5 kg heruntergegangen. Im Urin Spuren von Eiweiß, keine Nierenbestandteile. Eine Nierenfunktionsprüfung (Wasserausscheidungs- und Konzentrationsversuch) am 26. II. o. B. Dagegen bei der gleichen Prüfung am 2., 5. und 7. III. stets übereinstimmend äußerst mangelhafte und verzögerte Ausscheidung (z. B. sind am 2. III. nur 285 ccm, am 5. III. 330, am 7. III. 720 ccm von den eingenommenen 1000 ccm innerhalb 4 Stunden ausgeschieden worden).

Am 8. III. versuchsweise 0,05 Neosalvarsan. Im Anschluß daran Kopfschmerzen und Erbrechen. Im Urin Urobilinogen + (eine halbe Stunde, 1 Stunde und 2 Stunden nach der Salvarsangabe), abends (6 Stunden nach der Einspritzung) wieder 0. Auf 0,1 Neosalvarsan am folgenden Tage wieder Kopfschmerzen, die im Laufe des Tages zunehmen. Im Urin Urobilin und Urobilinogen + ($^1/_2$, 1, 2, 6 und 18 Stunden nach der Einspritzung). Am nächsten Tag (11. III.) beginnende Gelbverfärbung an den Skleren, bald auch an der Haut. Die Kranke gibt jetzt an, daß sie schon 8—10 Tage lang öfters dumpfe Schmerzen in der Magengegend und Aufstoßen nach dem Essen gehabt und in den letzten Tagen etwas Jucken verspürt habe.

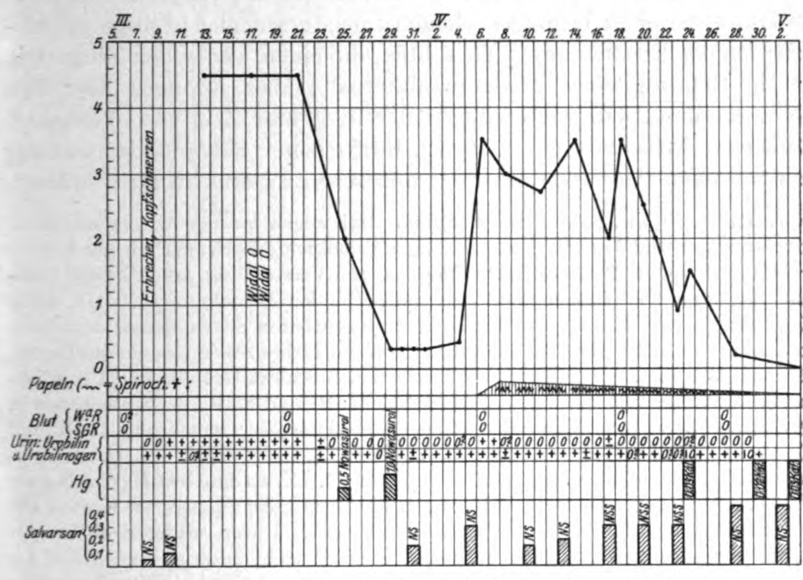
Leber nicht vergrößert, nicht druckempfindlich, im Urin Urobilin und Urobilinogen +. Stuhl nicht entfärbt. Im Blutserum am 12., 17. und 21. III. nach *H. van den Bergh* 4,5 Bilirubineinheiten bei indirekter Diazoreaktion nachgewiesen. Leberfunktionsprüfung nach Widal am 16. III. und am 17. III. negativ.

Im vorliegenden Falle tritt also bei einer Frühsyphilis etwa 14 Tage nach Beendigung einer mit vielen Nebenerscheinungen einhergehenden, sehr schlecht vertragenen und deshalb vorzeitig abgebrochenen Hg-Salvarsanbehandlung bei Wiederaufnahme der Behandlung mit 2 kleinsten, aber auch wieder sehr schlecht vertragenen Salvarsangaben Urobilin- und Urobilinogenurie und am nächsten Tage Ikterus bei negativer WaR. auf.

Die immer wieder im Verlauf der Behandlung auftretenden Nebenerscheinungen legen zunächst den Gedanken nahe, daß die Gelbsucht auf eine Schädigung der Leber durch die Behandlung (Salvarsan bzw. Salvarsan + Hg) zurückzuführen sei. Bei dem verwendeten kolloidalen Hg-Präparat wäre außerdem dessen Eiweißbestandteil noch zu berücksichtigen, da ja die autolytische Wirkung parenteral zugeführten Eiweißes auf das Lebergewebe bekannt ist [*Pick* und *Hashimoto*[5])]. Nicht einwandfreie Salvarsanpräparate, die in den letzten Jahren für das Auftreten von Nebenerscheinungen verantwortlich gemacht worden sind [*Jadassohn*[6])], kämen dabei für unseren Fall wohl kaum in Betracht, da trotz Wechselns nicht nur der Salvarsannummer, sondern auch der Salvarsanpräparate (Neosalvarsan, Salvarsannatrium, Neosilbersalvarsan) die Nebenerscheinungen fast bei jeder Einspritzung die gleichen gewesen sind, und zwar sowohl nach Hg wie nach Salvarsan. Die Abstände zwischen den einzelnen Gaben — sowohl des Hg wie des Salvarsans — waren vielleicht etwas kurz, so daß dadurch wenigstens eine relative Überdosierung

[5]) *E. P. Pick* und *Hashimoto*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914.
[6]) *J. Jadassohn*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24, S. 1193 u. Nr. 25, S. 1243.

zustande gekommen sein könnte. Eine toxische Wirkung des Salvarsans und Hgs infolge dieser Überdosierung ist also in diesem Falle wohl möglich. In dem Auftreten der Gelbsucht unmittelbar nach zwei zwar sehr kleinen, aber trotzdem schlecht vertragenen Salvarsangaben fände die Annahme einer toxischen Leberschädigung gerade durch das Salvarsan eine Stütze. Das spontane Absinken des Bilirubinspiegels in den nächsten Tagen nach Aussetzen der Behandlung sowie schließlich die Nierenerkrankung wäre vielleicht in diesem Sinne zu verwerten. Auffallend dabei ist nur, daß diese erst auftritt 8 Tage nach der letzten Salvarsan- und drei Wochen nach der letzten Hg-Gabe, nachdem wir auch keine vaskuläre, sondern eine tubuläre (Eiweiß-) Störung hätten erwarten müssen. Daß gerade Störungen der Nierentätigkeit das Auftreten von Salvarsannebenwirkungen befördern, darauf hat ja als erster *Wechselmann*[7]) und in letzter Zeit wieder *Eicke*[8]) hingewiesen.



Kurve 2. ——— Bilirubineinheiten (0—5) nach *H. van den Bergh.*

Trotz alledem mußte aber auch an die Möglichkeit einer syphilitischen Lebererkrankung gedacht werden, da die Behandlung nach einer völlig unzureichenden Gesamtgabe von Salvarsan und Hg abgebrochen worden war.

Der weitere Verlauf, dessen Einzelheiten aus der Kurve 2 ersichtlich sind, hat die Richtigkeit dieser zunächst vielleicht weniger wahrscheinlichen Annahme bestätigt: Der nach den ersten Salvarsangaben immer wieder auftretende Anstieg und Abfall des Bilirubinspiegels, das gleichzeitige Auftreten von syphilitischen Hauterscheinungen (Papel an der Vulva mit Spirochäten +) und die auf energische kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung gleichzeitig erfolgende Heilung von Gelb-

[7]) *W. Wechselmann,* Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle 1913. Urban & Schwarzenberg.

[8]) *H. Eicke,* Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 15, S. 412.

sucht und Papel dürften an der syphilitischen Natur der Gelbsucht wohl keinen Zweifel mehr lassen. Das gleichzeitige Verschwinden der Nierenstörung läßt auch diese als syphilitische (Nephrose) und nicht als eine durch Salvarsan hervorgerufene Störung erscheinen.

Wir sehen somit in dieser Gelbsucht das Zeichen eines sog. Hepatorezidivs, das vielleicht durch eine Herxheimersche Reaktion der bereits latent erkrankten Leber auf erneute Salvarsanzufuhr erst klinisch deutlich geworden ist.

Dieser Fall mahnt besonders eindringlich, auch nach schlecht vertragenen Kuren und beim Auftreten einer Gelbsucht nur kurze Zeit nach einer Behandlung sich nicht ohne weiteres mit der Annahme eines Salvarsanikterus zu begnügen, sondern genau auf gleichzeitige syphilitische äußere Erscheinungen zu achten, die einen wertvollen Fingerzeig für die Deutung eines „Salvarsanikterus" geben können. Der Fall zeigt außerdem, daß wir entgegen der in letzter Zeit von *Wosegien*[9]) geäußerten Ansicht auch in der 2. Hälfte einer Salvarsanbehandlung noch mit dem Auftreten eines syphilitischen Ikterus rechnen müssen.

2. R. O., 30jähr. Kranke, im Frühjahr 1921 wegen frischer Allgemeinsyphilis mit 6 Salvarsan- und 6 im. Hg-Einspritzungen behandelt (WaR. am Ende der Kur 0); vor 14 Tagen Appetitlosigkeit, Leibschmerzen und Verstopfung, anschließend Gelbsucht, die unter Diät immer mehr zunimmt. Bei der Aufnahme (16. VIII. 1923) außer sehr starker Gelbfärbung der Haut und sichtbaren Schleimhäute deutliches Leukoderm, am After eine 5 pfennigstückgroße entfärbte Stelle (abgeheilte Papel). Leber und Milz nicht vergrößert, Urin bierbraun, Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen enthaltend. Stuhl nicht völlig entfärbt. WaR. und SGR. +, Spirochäten in Drüsen und Papelrest 0. Lumbalpunktion: Eiweiß und Zellvermehrung, WaR. und SGR. + bei 0,2. Auf Salvarsanbehandlung (vom 16. VIII. bis 12. IX. 14 mal Neosalvarsan [0,1 bis 0,45, im ganzen 4,6 g] und vom 15. IX. ab daneben Hg) im Beginn der Behandlung sehr starker Anstieg des Bilirubinspiegels (Näheres s. Kurve) mit auch klinisch sichtbarer Zunahme der Gelbsucht. Unter weiterer Salvarsanzufuhr mit erhöhten Einzelgaben geht dann die Gelbsucht unter steilem Abfall des Bilirubinspiegels, sowie die Urobilinurie und Urobilinogenurie in kurzer Zeit völlig zurück, ebenso tritt eine weitgehende Besserung des Lumbalbefundes ein (26. IX. Zell- und Eiweißvermehrung verschwunden, WaR. + bei 0,8).

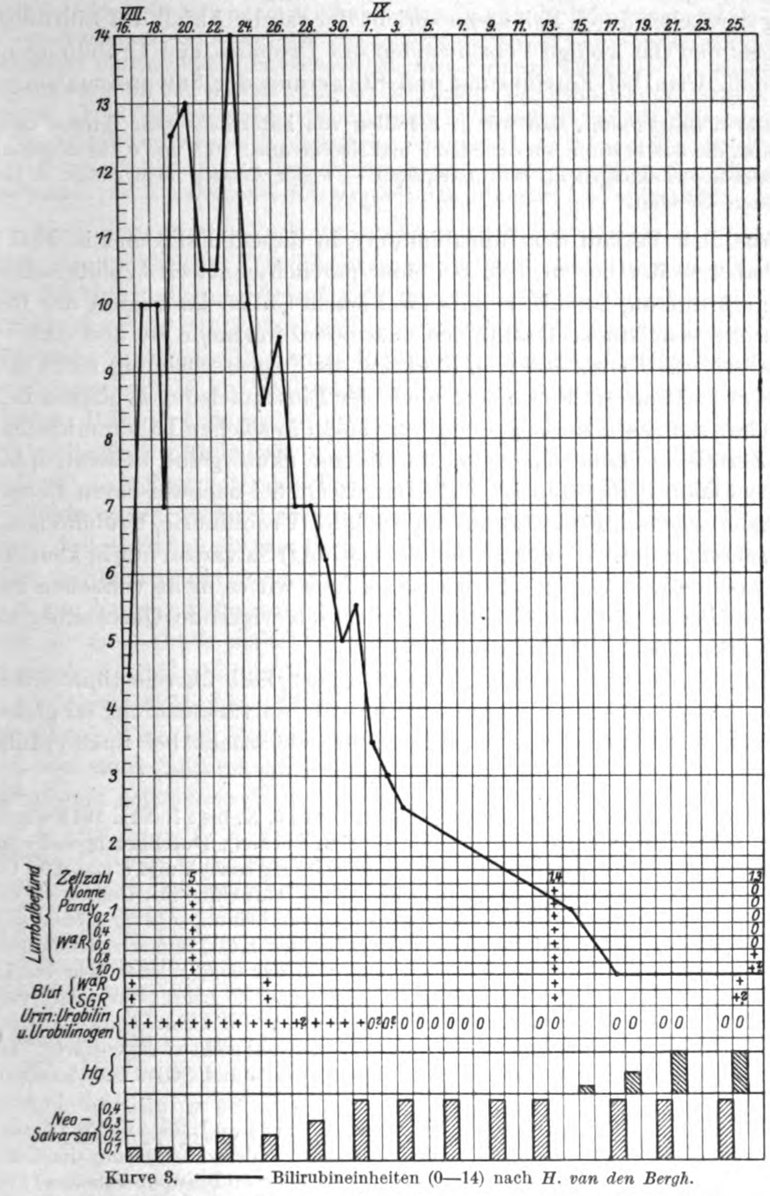
Die Erfolglosigkeit der Diät-, der günstige Einfluß der Salvarsanbehandlung auf die Gelbsucht und die gleichzeitige Besserung der syphilitischen meningealen Veränderungen sprechen hier ohne weiteres für die spezifische Grundlage der Gelbsucht trotz Fehlens frischer äußerer Erscheinungen, und trotzdem nach dem klinischen Bilde (Beginn mit Magen-Darmerscheinungen) von interner Seite zunächst in erster Linie an einen katarrhalischen Ikterus gedacht worden war.

Für einen syphilitischen Ikterus sprach außerdem noch die anfangs sehr starke Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, die sich im Verlaufe der Behandlung immer mehr verlangsamte. Auf die Möglichkeit einer Unterscheidung des syphilitischen vom katarrhalischen Ikterus, bei dem im Gegen-

---

[9]) *H. Wosegien*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 105. 1922.

satz zu jenem eine Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit zu erwarten ist, hat ja in letzter Zeit erst *Klopstock*[10]) hingewiesen.



Kurve 3. ——— Bilirubineinheiten (0—14) nach *H. van den Bergh.*

Der Anstieg des Bilirubinspiegels im Beginn der Behandlung und die dadurch zunächst bedingte Zunahme der Gelbsucht sind wohl einer

[10]) *E. Kloppstock*, Med. Klinik 1923, Nr. 33, S. 1156.

*Herxheimer*schen Reaktion gleichzusetzen. Für eine spezifische Wirkung auf spezifisch erkranktes Gewebe und gegen eine direkte Schädigung der Leber durch Salvarsan spricht der rasche Abfall des Bilirubinspiegels und das völlige Verschwinden des Urobilins und Urobilinogens aus dem Urin bei Fortführung und Steigerung der Salvarsangaben.

Dabei sei erwähnt, daß wir in 3 Fällen von katarrhalischem Ikterus ohne Syphilis, die aus bestimmten Gründen 2 mal Neosalvarsan (0,3 und 0,45) erhielten, keinerlei Schwankungen im Bilirubinspiegel — weder Anstieg noch Abfall — beobachten konnten.

Aus dem Verlauf der Bilirubinkurve in diesem Falle und in Fall 1 geht aber weiter hervor, daß bei einer parenchymatösen syphilitischen Lebererkrankung Salvarsan selbst in kleinen Gaben im Beginn der Behandlung sehr starke Reaktionen auszulösen imstande ist und daß — zumal wir die *Herxheimer*sche Reaktion als Folgeerscheinung nicht nur des Spirochätenzerfalls, sondern auch der Einschmelzung syphilitischen Gewebes auffassen müssen — das Salvarsan in solchen Fällen mittelbar den Zerfall der Leberzellen und damit eine akute gelbe Leberatrophie auslösen kann. Es erscheint daher angezeigt bei nachweisbaren Leberveränderungen im Frühstadium der Syphilis (Urobilinurie, Urobilinogenurie schon vor oder im Beginn der Behandlung) Salvarsan nur in kleinen, sehr vorsichtigen Gaben zu verwenden, falls wir es nicht vorziehen zunächst überhaupt nur das weniger stürmisch wirkende Quecksilber zu verwenden [siehe auch *Jadassohn*[6])].

Wegen des fast völlig mit dem vorigen Fall übereinstimmenden Verhaltens des Bilirubinspiegels im Blute auf Salvarsanzufuhr sei gleich anschließend über eine Beobachtung von Gelbsucht bei Spätsyphilis berichtet:

3. Sp. J., 46 Jahre, 55 kg Körpergewicht, vom 11. X. bis 27. XII. 1913 wegen Spätsyphilis (tubero-serpiginöses Syphilid auf dem Rücken), Durchbruchgeschwüre an der rechten Seite des weichen Gaumens) mit 0,04 Hg salicyl. und 8 mal 0,04 Ol. cin. behandelt, kommt am 22. XI. 1923 wieder zur Aufnahme mit Gelbsucht, die ziemlich plötzlich mit Brechreiz und Magen-Darmerscheinungen aufgetreten sein soll und unter der bisherigen Behandlung (Regelung der Kost) immer zugenommen hat. Außer den Narben am weichen Gaumen und auf dem Rücken sehr starke Gelbfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Leber: nur wenig vergrößert, nicht druckschmerzhaft, Milz nicht fühlbar. Im Urin: Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen; Leucin und Tyrosin fehlen. Stuhl nicht völlig entfärbt. Im Blute: 20 Bilirubineinheiten nach *H. v. d. Bergh*, WaR. und SGR. +. Lumbalpunktion 0.

Auf kleine Salvarsangaben (0,05 Neosalvarsan am 24., 0,1 NS. am 25. XI. und 29. XI. tritt jedesmal unter auch klinisch nachweisbarer Verschlimmerung der Gelbsucht ein steiler Anstieg des Bilirubinspiegels (zuletzt bis 30 Bilirubineinheiten) auf. Der Verlauf der Kurve entspricht der bei Fall 2. Wir dachten nun mit Rücksicht auf den plötzlichen Beginn der Gelbsucht und das Verhalten des Bilirubinspiegels

[6]) *Jadassohn* s. o.

unter der Salvarsanzufuhr doch an die Möglichkeit eines katarrhalischen Ikterus*) und an eine toxische Wirkung des Salvarsans auf die bereits erkrankte Leber. Deshalb Salvarsanbehandlung zunächst abgesetzt. Da aber der Bilirubinspiegel nach vorübergehendem Abfall wieder steil und dauernd anstieg, so wurde erneut eine diesmal energisch durchgeführte Salvarsanbehandlung (größere Einzelgaben, kleinere Abstände zwischen den einzelnen Gaben) eingeleitet. Der Kranke erhielt vom 6. XII. bis 21. XII. 6 Salvarsangaben von insgesamt 1,2 Neosilber- und 0,9 g Neosalvarsan.

Unter dieser Behandlung kehrte der Bilirubinspiegel unter steilem Abfall rasch zur Norm zurück, die Gelbsucht verschwand unter Besserung des Allgemeinbefindens und Zunahme des Körpergewichtes in kurzer Zeit vollständig.

Nach dem ganzen Verlaufe möchten wir die im Beginn der Behandlung nachgewiesene Verschlechterung der Gelbsucht und den Anstieg des Blutbilirubinspiegels auf jede der ersten Salvarsangaben als Ausdruck einer in der Leber sich abspielenden *Jarisch-Herxheimer*schen Reaktion ansehen. Derartige Reaktionen werden ja, wenn vielleicht auch seltener als im Frühstadium, auch im Spätstadium an syphilitischen Hautveränderungen gefunden. Die große Stärke der Reaktion im vorliegenden Falle läßt — trotzdem sich der Kranke im Spätstadium befand — neben interstitiellen vielleicht auch noch parenchymatöse Veränderungen in der Leber vermuten. Damit wird aber die Möglichkeit, daß auch im Spätstadium der Syphilis durch eine unvollständige oder im Beginn der Behandlung zu kräftige Salvarsanbehandlung ein fast zur Ruhe gekommener Prozeß in der Leber aufs neue aufgerüttelt und so eine akute gelbe Leberatrophie auf syphilitischer Grundlage provoziert wird, nahegelegt. *Huzella*[11]) hat ja in einem Falle auch pathologisch-anatomisch Befunde in einer Leber erhoben, die dafür sprechen. *Eine im Spätstadium der Syphilis auftretende Leberatrophie bei oder nach Salvarsanbehandlung ist also noch keineswegs ein Beweis für dessen hepatotoxische Wirkung.*

4. [Vgl. *Zieler*[12])]: K. M., 19 Jahre, wegen Syphilis II auswärts von Januar bis Februar 1921 mit 10 Hg- und 9 Salvarsaneinspritzungen behandelt. Im Juni 1922 wegen WaR. + Beginn einer zweiten Kur, die aber nur sehr verzettelt durchgeführt worden ist: vom 11. VI. bis 2. IX. 10 Hg-salicyl.-Einspritzungen und 4,95 Neosalvarsan. Am 25. X. 1922 nach einer provokatorisch vorgenommenen Einspritzung von 0,45 Neosalvarsan bei negativer WaR. Gelbsucht. Der Bilirubinspiegel im Blut sinkt dann vom 27. X. bis 3. XI. von 3,3 B.E. bis 1,5 B.E. ab. Er bleibt dann bis 20. XI. auf der gleichen Höhe. Erst eine jetzt eingeleitete kräftige Salvarsanbehandlung läßt ihn rasch zur Norm absinken.

Wegen des deutlichen Einflusses des Salvarsans auf den Bilirubinspiegel des Blutes bei Fortsetzung der Behandlung und seiner guten Verträglichkeit glauben wir auch hier einen Salvarsanikterus aus-

*) Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen war verzögert. Da eine Spätsyphilis vorlag, konnte dies gegen die ursächliche Bedeutung der Syphilis für die Gelbsucht nicht verwertet werden.

[11]) *Th. Huzella*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, 392. 1922.

[12]) *K. Zieler*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1, S. 38; Ref.

schließen zu können und einen Syphilisrückfall der Leber trotz der dauernd negativen WaR. annehmen zu müssen.

5. Sch. A., 24 Jahre, Syphilisrückfall (Genitalpapeln, Spirochäten +, WaR. und SGR. +), im 8. Monat schwanger; vom 23. IV. bis 6. V. 1923 1,25 Neosilbersalvarsan (5 Einspritzungen) und 1 im. Bismogenolgabe von 1,0. Am 9. V. 1923 Auftreten einer eben sichtbaren Gelbsucht, die auf weitere Salvarsanzufuhr innerhalb von 14 Tagen wieder zurückgeht: vom 10. V. bis 27. V. 1,15 Neosilbersalvarsan (6 Einspritzungen). Die Kranke wird dann bei vollständig abgeklungener Gelbsucht und negativer WaR. und SGR. zur Entbindung in die Frauenklinik verlegt. Bei der Rückkehr am 7. VI. 1923 abermals leichte Gelbsucht bei negativer WaR. Sie geht auf weitere Salvarsanzufuhr, die völlig ohne Beschwerden vertragen wird, innerhalb 8 Tagen gänzlich zurück: vom 7. VI. bis 27. VI. 5 mal 0,3 Neosilbersalvarsan. WaR. und SGR. am 7. VI., 18. VI. und 27. VI. 0.

Der schnelle Rückgang der Gelbsucht auf weitere bzw. auf erneute Salvarsanzufuhr, ihr Wiederauftreten nach dem Aussetzen der Behandlung sprechen ziemlich eindeutig für die syphilitische Grundlage des Ikterus trotz der negativen WaR. und SGR. Gerade der Rückfall der Gelbsucht nach vorzeitigem Abbruch der spezifischen Behandlung und ihre gute Beeinflussung durch erneute Salvarsanzufuhr spricht wohl ohne Zweifel gegen jede ursächliche Bedeutung des Salvarsans und auch gegen eine solche der gleichzeitig bestehenden Schwangerschaft, beweist vielmehr mit großer Sicherheit die syphilitische Grundlage dieser Lebererkrankung.

6. A. L., 43 Jahre, Bierbrauer. 64 kg Körpergewicht. Mit 21 Jahren Typhus von 14wöchiger Dauer, sonst nie krank gewesen. Vor dem Kirge 8—10 l Bier täglich. Syphilisansteckung Mitte Mai 1917. Erste Behandlung vom 2. VI. 1917 bis 22. VII. 1917 3,0 Neosalvarsan und 0,7 g Calomel. 2. Kur wegen eines Rückfalls der Syphilis vom 12. II. bis 22. III. 1918: 1,2 g Neosalvarsan und 0,25 Calomel. Näheres unbekannt. Wegen erneuten Rückfalls (Papeln an der Glans, WaR. +). 3. Kur vom 2. I. 1919 bis 3. IV. 1919: 0,24 Calomel, 0,3 Hg (Ol. ciner.); 3,45 Neosalvarsan und 4. Kur vom 2. V. bis 5. VI. 1919: 3,45 Neosalvarsan. WaR. am Ende der Behandlung noch +. 5. Kur vom 2. VIII. bis 24. X. 1919 mit 4 mal 2, 1 mal 3 und 7 mal 4 ccm Sulfoxylatsalvarsan (10%). WaR. bei Beginn und nach Ende der Behandlung 0.

Am 7. XI. 1919 erscheint der Kranke wieder mit allgemeiner Gelbsucht, die ganz allmählich ohne irgendwelche Beschwerden (kein Aufstoßen, kein Erbrechen, kein Durchfall, keine wesentliche Beeinträchtigung der Eßlust) vor wenigen Tagen begonnen habe.

Die Leber überragt in der Mamillarlinie 3 Querfinger den Rippenbogen; Gallenblase etwas druckempfindlich, Urin bierbraun verfärbt mit gelblichem Schaum Stuhl acholisch. Leucin und Tyrosin im Verlauf der Erkrankung, die erst nach über 2 Monaten wieder abklingt, nicht nachgewiesen. Am 15. I. 1920 frei von Erscheinungen, aber WaR. und SGR. +. Der Kranke entzieht sich der Behandlung.

Am 10. IV. 1920 abermals WaR. und SGR. +, sonst erscheinungsfrei. Darauf 6. Kur vom 10. IV. bis 26. VI. 1920: 0,03 Calomel, 0,44 Hg (Ol. ciner.) und 2,55 g Neosalvarsan und vom 31. VII. bis 17. IX. 1920 2,55 Neosalvarsan (je 6 Gaben), WaR. und SGR. am 7. VIII. 1920, 24. VIII. 1922 0.

Die antisyphilitische Behandlung, die in diesem Falle dem Auftreten der Gelbsucht voraufgegangen war, ist zweifellos als unzureichend zu betrachten, vor allem wegen der großen Pausen zwischen den einzel-

nen Kuren. Auf diese unzureichende Behandlung sind auch die immer wiederkehrenden Rückfälle der Syphilis zurückzuführen. Die 4. Kur, die mit dem wenig wirksamen Sulfoxylatsalvarsan und außerdem mit kleinen Einzelgaben durchgeführt worden ist, ist nach unserem heutigen Wissen überhaupt kaum als wirkungsvoll anzusehen. So liegt also der Gedanke, hier im Ikterus den Ausdruck eines Syphilisrückfalls zu sehen, sehr nahe, wenn auch die sehr langsame Ausscheidung des Sulfoxylatsalvarsans gerade bei einem durch Alkoholmißbrauch geschädigten Kranken an dessen Mitwirkung denken läßt. Der Beginn der Gelbsucht ohne irgendwelche subjektiven Beschwerden spricht aber im Sinne eines syphilitischen Ursprungs. Dazu kommt noch die ziemlich lange Dauer bei reiner Diätbehandlung und das dann auftretende Serorezidiv der Syphilis, ebenso der spätere störungslose Verlauf der weiteren Salvarsanbehandlung. Ein solches spontanes Abklingen einer als syphilitisch anzusprechenden Gelbsucht, wobei die vorher negative WaR. positiv wird, ist ja auch von anderer Seite [*Kleeberg*[13]), *Wosegien*[9])] beobachtet worden. Daß der Syphilisrückfall gerade die Leber befiel, dafür ist vielleicht der jahrelange starke Alkoholmißbrauch (vgl. Vorgeschichte) von Bedeutung.

7. G. K., 28 Jahre alt, 55 kg Körpergewicht. Syphilisansteckung Anfang Oktober 1919. Vom 28. XI. 1919 bis 3. III. 1920 wegen Papeln auf beiden Mandeln und an den Schamlippen (Spirochäten +, WaR. +) behandelt mit 10 mal, 0,03 Calomel, 2 mal 0,03, 2 mal 0,04 Hg (Ol. ciner.) und vom 24. XII. 1919 bis 3. III. 1920 mit 2 mal 0,3 und 8 mal 0,45 Neosalvarsan. Die Hg-Behandlung erfolgte anfangs mit 3tägigen Pausen, von der 6. Spritze ab konnte Hg und Salvarsan, da die Pat. unregelmäßig erschien, nur in 6tägigen Zwischenräumen verabreicht werden.

WaR. vom 11. II. 1920 ab 0, ebenso SGR.

Am 20 IV. bei negativer WaR. Beginn einer neuen Behandlung: 20. IV. 0,3; 27. IV. 0,45; 6. V. 0,45 Neosalvarsan.

Am 20. V. Wiedervorstellung: ausgedehnte Gelbsucht, die seit 3 Tagen bestehen soll und mit Appetitlosigkeit, Brechreiz, und allgemeiner Mattigkeit begann. Lebervergrößerung nicht nachweisbar. Im Urin kein Tyrosin und Leucin. Die Gelbsucht nimmt bis 1. VI. 1920 noch etwas zu, blaßt Ende Juni wieder ab. Am 6. VII. Wiederaufnahme der Behandlung bei negativer WaR. und SGR. Vom 6. VII. bis 17. VIII. 2 mal 0,15; 3 mal 0,3 und 1 mal 0,45 Neosalvarsan. Vom 3. VIII bis. 4. XI. 1920 1 mal 1 ccm, 1 mal 1,5 ccm; 1 mal 2 ccm Novasurol und 3 mal 0,02 und 7 mal 0,03 Calomel und vom 27. IX. ab gleichzeitig 6 mal 0,45 Neosalvarsan. WaR. auch Mitte und Ende der Kur 0.

Vom 26. I. bis 22. III. 1921 neue Kur mit 5,25 Neosalvarsan und 15 ccm Novasurol. Beide Kuren ohne Beschwerden vertragen; WaR. auch bei der 2. Kur im Anfang (5 Tage nach der 1. Einspritzung) in der Mitte und am Ende 0, 1. XII. 1921 WaR. und SGR. 0.

Hier ist die Gelbsucht während der Behandlung aufgetreten, und zwar nach der 3. Salvarsangabe der 2. Kur, die $6^1/_2$ Wochen nach

---

[13]) *L. Kleeberg*, Med. Klinik 1920, Nr. 45, S. 1162.

[9]) *Wosegien* s. o.

Abschluß der 1. Kur begonnen worden ist. Die 1. Kur ist ziemlich verzettelt durchgeführt worden (6tägige Pausen zwischen den einzelnen Einspritzungen).

Die 3 Einspritzungen der 2. Kur wurden ebenfalls wieder in viel zu großen Abständen (7—9 Tage zwischen den einzelnen Gaben) verabreicht. Somit kommt wohl vor allem *ein durch das Salvarsan, d. h. in erster Linie durch die Art seiner Anwendung hervorgerufener Rückfall an der Leber* in Betracht. Daß bei Frühsyphilis gar nicht selten erst nach der 3. und 4. Salvarsangabe ein Anstieg des Bilirubins im Blute auftritt, das aber dann bei Weiterbehandlung wieder absinkt, darauf weist besonders *Kloeppel*[14]) hin. Eine ähnliche zunächst zunehmende oder erst deutlich werdende Verschlechterung des Befundes finden wir ja auch häufig im Liquor.

8. St. H., 40 kg Körpergewicht, wegen Papeln an der Vulva, Spirochäten +, WaR. und SGR. + und sich entwickelnder syphilitischer Meningealerkrankung vom 16. VII. 1919 bis 19. I. 1920 mit 3 Kuren von insgesamt 0,95 g Silber- und 1,3 g Sulfoxylatsalvarsan (je 6 Gaben) und 0,36 Calomel (12 Gaben) und 0,15 Hg (6 Einspritzungen von Ol. ciner.) behandelt.

4. Kur vom 19. IV. bis 14. V. 1920: 1 mal 0,3; 3 mal 0,45 Neosalvarsan + Novasurol je 1,0 bzw. 1,5. Nach der letzten Einspritzung Erbrechen, Kopfschmerzen (0,45 Neosalvarsan + 1,5 Novasurol). 27. V. 2 ccm Novasurol, noch appetitlos. Gewicht 41 kg.

30. V. 1920 Ikterus. Beginn mit Übelkeit, Mattigkeit, Appetitlosigkeit; seit 3 Tagen kein Stuhl.

4. VI. 1920 Aufnahme. Ikterus hat noch zugenommen. Leber vergrößert, im Urin Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen +, Leucin, Tyrosin 0. Hg, As 0 (Magenuntersuchung fr. HCl 0, Ges. Az. 21). Karlsbader Salz. Körpergewicht 34,7 kg. Stuhl acholisch.

17. VI. bis 9. VII. 1920 4 mal 0,15 Neosalvarsan. Dabei deutlicher Rückgang der Gelbsucht bei 2,8 kg Gewichtszunahme.

17. VII. bis 22. VII. 1920 7 mal 0,3 Neosalvarsan + 1,0 Novasurol einzeitig, o.B. Ikterus nach der 2. Einspritzung verschwunden. Körpergewicht 42,5 kg, Entlassung. Bis 23. IX. 1920 noch 4 mal 0,3 Neosalvarsan + 5,5, Novasurol. Körpergewicht 44 kg.

Vom 9. X. 1920 bis 14. X. 1921 wegen serologischem Rückfall (4. IV. 1921) und Verschlechterung des Lumbalbefundes (31. III. und 11. VIII. 1921) 3 Kuren mit je 12 Einspritzungen von Neosalvarsan-Novasurol-Gemisch, im ganzen 12,15 g Neosalvarsan und 22,8 ccm Novasurol. Keinerlei Beschwerden. WaR. und SGR. vom Ende der 2. Kur ab 0, bis 11. VI. 1923 ebenso Lumbalbefund am 12. I. 1922 und 15. III. 1923 0.

Auch in diesem Falle tritt die Gelbsucht im Anschluß an die 4. Einspritzung der 2. Salvarsankur bei einer noch ungenügend behandelten Frühsyphilis ohne äußere Erscheinungen auf. Diese letzte Salvarsaneinspritzung ist aber hier schlecht vertragen worden (Erbrechen, Kopfschmerzen). Ursächlich kommt dafür eine gewisse Überdosierung, und zwar sowohl mit Salvarsan wie Hg in Betracht, da eine Einzelgabe von

[14]) *F. W. Kloeppel*, Dermatol. Zeitschr. **37**, 137. 1922.

0,45 Neosalvarsan + 1,5 Novasurol und nochmals 2,0 Novasurol für die schwächliche Kranke zweifellos als zu hoch anzusehen ist (eine toxische Wirkung des Salvarsan-Hg-Gemisches bzw. des Hg infolge dieser Überdosierung wäre also wohl möglich). Weiter ist aber die Syphilis selbst zu berücksichtigen. Daß es sich bei der Kranken um eine noch aktive und sogar ziemlich hartnäckige Syphilis handelt, das zeigt der krankhafte unter der nächsten Kur sich noch verschlimmernde Lumbalbefund und der später (8. IV. 1921) nochmals aufgetretene serologische Rückfall. Für eine Gelbsucht auf syphilitischer Grundlage und gegen einen Salvarsanikterus spricht ferner der gute Rückgang auf weitere Salvarsanzufuhr, der günstige Einfluß dieser Behandlung auf das Körpergewicht (8 kg Gewichtszunahme in 2 Monaten) und die gute Verträglichkeit weiterer Salvarsankuren. So glauben wir auch in diesem Falle die *Syphilis selbst als wesentliches Moment für das Zustandekommen der Gelbsucht ansehen zu müssen. Dabei hat vielleicht die vorangegangene Überdosierung dazu beigetragen, die latente Lebererkrankung auch klinisch deutlich werden zu lassen.*

Zusammenfassend kann also über die bisher besprochenen 8 Fälle bemerkt werden, daß hier *ursächlich für die Entstehung der Gelbsucht die Syphilis selbst als wesentliches Moment in Betracht kommt.* In einzelnen Fällen mag vielleicht das Salvarsan bzw. auch Hg entweder durch eine Überdosierung infolge zu hoher Einzelgaben (Fall 7) oder durch eine verzettelte Verabreichung (Fall 6) die Entstehung des Ikterus begünstigt haben. Anders sind die folgenden Fälle von Gelbsucht zu deuten.

9. [Vgl. *Schönfeld* und *Birnbaum*[15])]: K. M., 20 Jahre, seropositiver Pa, schwanger im 4. Monat, Körpergewicht 58 kg. Vom 29. III. bis 19. IV. 1919 ambulant 5 mal 0,1—0,3 Silbersalvarsan (1,04 g). Keinerlei Beschwerden. Am 20. IV. leichtes Unwohlsein, schmerzhafte Schwellung der linken Wange. Fast gleichzeitig gelbliche Hautverfärbung.

Befund am 26. IV.: Linke Wange bretthart geschwollen und gerötet. Aus einigen siebartigen Öffnungen in der Mitte der Rötung entleert sich mißfarbiges Sekret. Sehr starkes Ödem der ganzen Umgebung (besonders des linken Augenunterlides und der Oberlippe). Unterkieferdrüsen links pflaumengroß, bretthart. Allgemeine Gelbsucht: Septisches Fieber mit Tagesschwankungen zwischen 36,5° und 39°. Auf örtliche und Allgemeinbehandlung des Furunkels Ausstoßung eines großen Gewebspfropfes, gleichzeitig Entfieberung und Rückgang der Gelbsucht. Am 7. V. 1919 Abort im 5. Monat. Vom 12. V. bis 10. VI. 1,2 g und vom 31. VII. bis 23. X. 1919 1,8 g Silbersalvarsan (17 Einspritzungen) ohne irgendwelche Beschwerden.

Es tritt also bei einer Schwangeren mit seropositiver Primärsyphilis nach der 5. Salvarsangabe fast gleichzeitig mit einem schweren Furunkel an der linken Wange eine allgemeine Gelbsucht auf. Ursächlich kommen hier für eine Leberschädigung eine Reihe von Momenten in Betracht: zunächst die Syphilis selbst. Daß der Icterus syphiliticus praecox

[15]) *W. Schönfeld* und *G. Birnbaum*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38.

schon vor dem Erscheinen des ersten Exanthems auftreten kann, ist ja bekannt. *Michael*[16]) glaubt sogar, gestützt auf 3 Beobachtungen, daß eine Gelbsucht das erste Zeichen der Syphilis überhaupt sein und noch vor dem Primäraffekt auftreten könne. Somit könnte es sich hier um ein trotz der Behandlung sich entwickelndes Hepatorezidiv handeln. Da die Behandlung regelmäßig durchgeführt worden ist, ist diese Möglichkeit zwar nicht auszuschließen, aber nicht sehr wahrscheinlich. Außer der Syphilis ist die bestehende Schwangerschaft zu berücksichtigen. Es ist ja bekannt, daß Ikterus sogar in seiner schwersten Form, der akuten gelben Leberatrophie, nicht selten während oder nach einer Schwangerschaft auftritt. Schließlich kommt für die Entstehung der Gelbsucht der mit den Zeichen einer schweren Allgemeininfektion einhergehende Furunkel an der linken Wange in Frage. Der ganze weitere Verlauf läßt diese Ursache als ausschlaggebend ansprechen. Dafür spricht das Auftreten der Gelbsucht fast gleichzeitig mit dem Furunkel, die spetische Fieberkurve und schließlich das äußerst rasche Abklingen der Gelbsucht gleichzeitig mit dem Furunkel und mit dem Temperaturabfall, und zwar einzig und allein auf Behandlung des Furunkels.

Inwieweit Syphilis und Schwangerschaft für die Leberschädigung und für die Entstehung der Gelbsucht vielleicht mit von Bedeutung gewesen sind, ist kaum zu entscheiden. Was schließlich die vorangegangene Salvarsanbehandlung anlangt, so sind Einzelgaben von 0,3 Silbersalvarsan für eine Schwangere von 58 kg Körpergewicht zweifellos zu hoch. Die Möglichkeit, daß außer der septischen Allgemeininfektion, außer der Syphilis und außer der Schwangerschaft auch noch die Salvarsanüberdosierung beim Zustandekommen der Gelbsucht mitgewirkt hat, besteht. Anhaltspunkte dafür sind aber jedenfalls nicht vorhanden, da niemals während der Salvarsanbehandlung weder vor noch nach der Gelbsucht sich irgendwelche Zeichen einer schlechten Verträglichkeit gezeigt haben.

10. V., Roseola, Schleimhautpapeln. 1. Kur Ende Juni bis Mitte August 1920: 2,15 g Silbersalvarsan (12 Einspritzungen) und 6 mal Novasurol im., außerdem Merjodin innerlich. 2. Kur vom 15. IX. bis 3. XI. 1920: 1,8 g Silbersalvarsan und 0,9 Neosalvarsan (12 Einspritzungen); außerdem Jodkali (bis Anfang Dezember 60 g).

17. XII. 1920 kommt der Kranke wieder mit Gelbsucht, die mit Schnupfen und Fieber begann. Gleichzeitig Stuhlverstopfung, allgemeine Mattigkeit, weder Magen- noch Darmbeschwerden. Zur gleichen Zeit erkrankten 3 Hausgenossen an Gelbsucht. Der Kranke führt die Gelbsucht ebenso wie die seiner Hausgenossen auf den Genuß eines nicht ganz einwandfreien Fisches zurück.

Leber: nicht vergrößert, nicht druckempfindlich. I Urin: Bilirubin +, Urobilin und Urobilinogen +, Tyrosin und Leucin 0. Eiweiß in Spuren; im Sediment keine Nierenbestandteile. 21. XII.: Der Kranke befindet sich subjektiv wohl, er

[16]) *M. Michael*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, 694. 1914.

ißt und verträgt alles. Urin: der alte Befund. 4. I. 1921: Gelbsucht abgeklungen, im Urin Spuren von Albumen, die WaR. ist 0.

3. Kur vom 4. I. bis 9. III. 1921 bei Einzelgaben von 0,15—0,45 Neosalvarsan und 4. Kur (wegen eines serologischen Rückfalles) vom 15. V. bis 8. VII. 1921 bei Einzelgaben von 0,3—0,6 Neosalvarsan, meist mit Novasurol gemischt ohne jegliche Beschwerden vertragen. Die WaR. im August und im Oktober 1921 0.

Die gleichzeitige Erkrankung von 3 Hausgenossen an Gelbsucht spricht hier von vornherein gegen eine nach dem bisherigen Verlauf der Syphilis wohl mögliche ursächliche Bedeutung der Syphilis, ebenso auch wie der weitere Verlauf gegen die des Salvarsans. Der Beginn der Gelbsucht mit Fieber, die große Mattigkeit und Abgeschlagenheit bei völlig fehlenden Magen-Darmerscheinungen sprechen für eine infektiöse Ursache („epidemischer Ikterus", Fischvergiftung). Auf ähnliche Ursachen ist auch der 11. Fall zurückzuführen.

11. K. W., 34 Jahre, 70 kg Körpergewicht. Ansteckung Ende Juni 1918. 1. Kur wegen seropositiver Syphilis II vom 19. VIII. bis 8. X. 1918 mit 3,3 Neosalvarsan und 0,24 Calomel. 2. Kur wegen WaR. + vom 19. I. bis 17. II. 1919 mit 0,26 Hg (Ol. ciner.), dabei Stomatitis und vom 20. II. ab 6,9 Neosalvarsan. WaR. 14. IV. 0. 3. Kur wegen Rezidivroseola (WaR. +) vom 18. VIII. bis 13. XI. 1919 mit 1,15 Silbersalvarsan und 7 ccm 10proz. Sulfoxylatsalvarsan. WaR. am Ende der Behandlung noch +. Vom 21. XI. 1919 bis 4. II. 1920 0,36 Calomel. WaR. und SGR. am Ende der Behandlung 0. Vom 28. II. bis 29. III. 3,75 Neosalvarsan ohne irgendwelche Beschwerden oder Nebenerscheinungen.

Am 4. V. 1920 kommt der Kranke mit deutlichem, aber nach seiner Angabe bereits zurückgehendem Ikterus, der im Anschluß an eine Grippe mit Darmerscheinungen aufgetreten war, wieder. Der Ikterus klingt nach etwa 8 Tagen wieder ab.

Vom 15. V. bis 31. VIII. 1920 erneute Behandlung: 6,9 Neosalvarsan und 0,23 Calomel sowie 13,5 ccm Novasurol. Die Behandlung wird bis auf geringe Mundschleimhautentzündung völlig beschwerdelos vertragen, ebenso die einzeitige Neosalvarsan-Novasurolbehandlung vom 6. X. bis 17. XII. 1920 mit 7,5 Neosalvarsan und 23 ccm Novasurol. WaR. und SGR. am 2. VIII., 11. X., 17. XII. 1920, 31. I., 21. IV., 17. V., 30. XII. 1921, 6. VI. 1922 und 26. II. 1923 0.

Eine Gelbsucht auf syphilitischer Grundlage erscheint hier nach der kurz vorangegangen ziemlich energischen Behandlung trotz der immer wieder zu Rückfällen neigenden Syphilis nicht sehr wahrscheinlich. Der Kranke gibt selbst an, daß die Gelbsucht im Anschluß an eine Grippe aufgetreten sei. Diese Art der Gelbsucht (sog. „biliöse" Grippe) ist bekannt, so daß mit dieser Möglichkeit wohl gerechnet werden kann. Nach Mitteilung eines praktischen Arztes herrschte damals in der Heimat des Kranken, die dieser jeden Sonntag aufsuchte, eine mit Fieber beginnende und verschieden lange (14 Tage bis 3 Monate) dauernde Gelbsucht, die immer einzelne Ortschaften befiel. Dadurch wird die Annahme eines epidemischen Ikterus (oder einer biliösen Form der Grippe) auch im vorliegenden Falle noch wahrscheinlicher. Gegen jeden ursächlichen Zusammenhang mit der vorangegangenen antisyphilitischen Behandlung spricht die gute Verträglichkeit des Salvar-

sans, das der Kranke nach kaum abgeklungenem Ikterus in sehr reichlichem Maße wieder erhalten hat.

12. M. A., 21 Jahre, von 49,5 kg Körpergewicht, wegen Papeln im Mund, am After und an den Geschlechtsteilen und wegen eines serologischen Rückfalles der Syphilis vom 25. II. bis 15. IV. 1920: 2,1 Neosalvarsan und 0,36 Calomel. 2. Kur (verzettelt) vom 25. V. bis 4. X. 1920 mit 5,1 Neosalvarsan, 2,5 ccm Novasurol und 0,33 Calomel. 3. Kur wegen serologischen Rückfalls vom 22. XI. 1920 bis 20. I. 1921 einzeitig 5,5 Neosalvarsan und 14,2 ccm Novasurol in Mischspritze. Dann bei stets negativer WaR. und SGR. vom 3. III. bis 28. VII. 1921 noch zwei einzeitige Kuren mit je 12 Neosalvarsan-Novasurolgaben (insgesamt 10,5 g Neosalvarsan und 21,5 ccm Novasurol). WaR. und SGR. vom 7. III. bis 25. X. 1921 bei 8 Untersuchungen stets 0.

Am 12. XI. 1921 kommt die Kranke wieder mit einer seit 2 Wochen bestehenden Gelbsucht, die angeblich im Anschluß an den Genuß einer fetten Leberwurst aufgetreten ist. Keine Durchfälle, keine Stuhlverstopfung, kein Erbrechen, kein Juckreiz. Leber leicht vergrößert, Milz o. B. Am 14. XI. 1921 WaR. und SGR. 0, Stuhl entfärbt, im Urin Bilirubin +, Urobilin und Urobilinogen 0. Leucin und Tyrosin 0. Am 16. XI. werden im Serum bei direkter Diazoreaktion 12,25 Bilirubineinheiten nachgewiesen, die bis zum 23. XI. unter Diät und Karlsbader Salz auf 5,5 und bis zum 27. XI. auf 2,75 Bilirubineinheiten bei ständig direkter Diazoreaktion abfallen. Eine Leberfunktionsprüfung nach Widal am 23. XI. fällt negativ aus. Der Stuhl wird wieder gefärbt. Auf 0,3 Neosalvarsan am 27. XI. kein Anstieg des Bilirubinspiegels nachweisbar, der in den folgenden Tagen weiter absinkt. WaR. und SGR. am 25. XI., 2. XII., 27. XII. 1921; 20. II. 1922; 11. III., 6. V., 15. VII und 2. X. 1922 und 16. IV. und 9. VII. 1923 stets 0.

Die Gelbsucht ist hier $3^1/_2$ Monate nach der 6. kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung aufgetreten. Sämtliche Kuren waren bis dahin ohne irgendwelche Nebenerscheinungen vertragen worden.

Eine syphilitische Gelbsucht kommt wohl kaum in Frage, die vorangegangene regelmäßig durchgeführte Behandlung spricht gegen diese Möglichkeit, die WaR. und SGR. sind außerdem bei Auftreten der Gelbsucht seit 6 Monaten stets 0 gewesen und bleiben es auch bei 9 maliger Nachuntersuchung trotz Salvarsanprovokation in den nächsten $1^1/_2$ Jahren. Der Annahme eines sog. Salvarsanikterus stehen die bereits früher erwähnten Bedenken entgegen.' *Dazu kommt noch, daß 0,3 Neosalvarsan während der Gelbsucht ohne jede Störung und ohne jede Schwankung des Bilirubinspiegels im Blut nach oben vertragen wird. Eine solche wäre doch zum mindesten bei einem Salvarsanikterus zu erwarten.* Das ganze Krankheitsbild entspricht völlig dem eines einfachen sog. katarrhalischen Ikterus: Acholie des Stuhles, das Fehlen von Urobilin und Urobilinogen im Urin, die direkte Diazoreaktion (Stauungsbilirubin) und schließlich der schnelle Rückgang auf Diätbehandlung. Wir nehmen also in diesem Falle ein zufälliges Auftreten von sog. katarrhalischem Ikterus nach Salvarsanbehandlung an.

13. S. A., 29 Jahre. Die Kranke hat bereits früher wiederholt Gallensteinanfälle mit kurzdauernden Gelbsuchtsanfällen gehabt. Wegen Syphilis II vom 21. I. bis 14. III. 1919: 4,8 g Neosalvarsan (12 Einspritzungen), 4,5 ccm Novasurol. Vom 20. IV. bis 22. VI. 1920: 2,85 g Neosalvarsan + 3 ccm Novasurol in Misch-

spritze (8 Einspritzungen). Am 14. V. nach einem Gallensteinanfall leichte Gelbverfärbung von 2tägiger Dauer. Die nächsten Einspritzungen werden ohne Beschwerden vertragen. Vom 8. VII. bis 26. VIII. 3,8 g Neosalvarsan (10 Einspritzungen) und 3,5 ccm Novasurol ohne Beschwerden vertragen. Am 22. IX. wieder typische Gallensteinanfälle.

In diesem Falle ist nach der Vorgeschichte und nach der Art des Auftretens der Gelbsucht wohl ein Zweifel an der ursächlichen Bedeutung der Gallensteinanfälle kaum berechtigt. Gegen die des Salvarsans spricht außerdem noch seine gute Verträglichkeit bei sofortiger Fortführung der Kur und auch später.

14. A. G., 27 Jahre, schwanger im 4. Monat, erhält wegen maculo-papulösen Exanthems, Papeln im Munde und an den Geschlechtsteilen, WaR. und SGR. +, Lumbalpunktion 0 vom 1. bis 13. V. 1923 0,11 g Hg im. Am 8. V. erfolgt Abort im $4^1/_2$. Monat. Am 12. V. tritt eine Facialisparese l. auf, eine Lumbalpunktion ergibt geringe Eiweiß- und Zellvermehrung und eine + WaR. bei 0,8. Die Kranke erhält dann vom 15. V. bis 3. VII. 3,55 Neosilbersalvarsan (12 Einspritzungen) und 0,26 Calomel im. Im Verlauf der Behandlung bildet sich das Neurorezidiv klinisch allmählich wieder vollständig zurück, eine LP. am 25. VI. fällt völlig negativ aus. Blut-WaR. und SGR. vom 21. VI. ab negativ. Verlegung der Kranken in die Frauenklinik wegen putrider Endometritis und immer wiederkehrender Blutungen. Dort wird eine Auskratzung der Gebärmutter vorgenommen. Nach ihrer Rückkehr von dort erhält die Kranke bei stets negativer WaR. und SGR. vom 31. VII. bis 21. VIII. 1923 1,7 Neosilbersalvarsan (6 Einspritzungen). Nach der 3. Gabe (8. VIII.) klagt die Kranke über Juckreiz an Handtellern und Fußsohlen, verbunden mit starker Schweißabsonderung, Beschwerden, die am übernächsten Tage wieder verschwinden. Bisher hatte sich im Verlaufe der ganzen Behandlung niemals Urobilinurie, Urobilinogenurie oder eine Erhöhung des Blutbilirubins bei regelmäßiger Untersuchung feststellen lassen. Am 21. VIII. nach der 6. Gabe von 0,3 Neosilbersalvarsan tritt eine leichte Erhöhung des Bilirubinspiegels bis 2,0 und am nächsten Tage unter weiterem Anstieg auf 3,5 Bilirubineinheiten und Auftreten von Urobilinurie eine mit Kopfschmerzen und Erbrechen einhergehende subikterische Haut- und Schleimhautverfärbung auf, die bis zum 25. VIII. wieder etwas abblaßt. Unter vorsichtiger Weiterbehandlung bei Verwendung eines anderen Salvarsanpräparates blaßt die Gelbsucht ab, der Bilirubinspiegel geht zur Norm zurück, Urobilin und Urobilinogen verschwinden aus dem Urin. Die Kranke erhält dann bei stets negativer WaR. und SGR. vom 4. X. bis 3. XI. noch 1,1 Neosilbersalvarsan und 0,26 Calomel ohne die geringsten Nebenerscheinungen.

Es handelt sich also um eine Gelbsucht, die bei einer durch langdauernden Blutverlust nach einem Abort, durch eine putride Endometritis und durch einen operativen Eingriff in Narkose geschwächten Kranken nach anderen vorangegangenen Zeichen der schlechten Verträglichkeit bei in alter Stärke weitergeführten Salvarsanbehandlung aufgetreten ist. Dies alles spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für einen toxischen Salvarsanikterus. Daß dieser Ikterus bei vorsichtiger Weiterbehandlung mit einem anderen Salvarsanpräparat (Neosalvarsan) trotzdem abklingt, ist kaum gegen diese Auffassung zu verwerten, da wir Ähnliches namentlich bei Wechsel des Präparates gelegentlich auch bei leicht verlaufenden Salvarsanexanthemen beobachten können.

Daß in diesem Falle bei der sonst geschwächten Kranken vielleicht ein nicht ganz einwandfreies Salvarsanpräparat eine Rolle spielt, ist möglich [*Jadassohn*[6]) u. a.]. Daß die in Betracht kommenden Operationsnummern von anderen kräftigen Kranken ohne Störung vertragen worden sind, spricht nicht dagegen. Wohl verdient Erwähnung, daß 3 Wochen später auch ein auf der gleichen Abteilung beschäftigter Arzt an „katarrhalischem" Ikterus erkrankt ist. Wir möchten dies aber nur für ein zufälliges Zusammentreffen halten. Irgendwelche Anhaltspunkte für eine gemeinsame Ursache dieser beiden Ikteruserkrankungen konnten wir nicht finden.

Diese Beobachtung leitet zu den letzten 3 Fällen über, deren Gelbsucht sich im Anschluß an ein Salvarsanexanthem entwickelt hat und bei denen daher der Gedanke an eine toxische Wirkung des Salvarsans auch auf die Leber infolge der bestehenden oder geweckten Idiosynkrasie besonders naheliegt. Von den 3 Fällen endete der eine tödlich. Der 1. Fall konnte, da er ambulant behandelt worden und häufig ausgeblieben ist, leider ebenfalls nicht mit der wünschenwerten Genauigkeit beobachtet werden.

15. A. R., 17 Jahre, 56 kg Körpergewicht. Syphilisansteckung Anfang Oktober 1920. Erhält wegen Papeln am After, Spirochäten +, WaR. und SGR. + am 25. IV. 0,2; am 27. IV. 0,3; am 29. IV. 0,4 und am 1. V. 0,5 Neosilbersalvarsan iv. o. B. Am 3. V. abendlicher Temperaturanstieg auf 38° und starke Kopfschmerzen; am 4. V. unter Zunahme der Kopfschmerzen Auftreten eines nesselsuchtartigen, besonders am Stamm sitzenden, engstehenden, z. T. zusammenfließenden, stark juckenden Exanthems, das sich auf 1 ccm Adrenalin (1 : 1000 iv.) im Laufe der nächsten Tage wieder zurückbildet und am 6. V. völlig verschwunden ist. Im Blutbild am 4. V. und 12. V. keine Eosinophilie (1—2%) nachweisbar; im Urin Urobilin und Urobilinogen 0. Am 6. V. Auftreten eines kleinen Abscesses an der linken Brust. 9. und 12. V. WaR. und SGR. +. 13. V. LP.: Pandy ±, Nonne +, Zellzahl: 17, 2. WaR. 0 von 0,2 bis 1,0. 14. V. beginnende gelbliche Verfärbung der Haut und Schleimhäute, der am 12. V. Erbrechen (nach Genuß einer fetten Leberwurst) und Verstopfung vorausging. Kein Juckreiz, Leber und Milz nicht vergrößert, nicht empfindlich. Im Urin Bilirubin +, Urobilin und Urobilinogen 0. Der Stuhl ist völlig entfärbt. 15. bis 17. V. 1921: Unter Auftreten von Hautjucken Zunahme der Gelbsucht. Stuhl noch immer entfärbt. Im Urin Bilirubin +, Urobilin und Urobilinogen 0. 16. V. 1921 Probefrühstück: freie HCl 30,0; Ges. Acid. 50,0. Am 18. V. 0,5 Novasurol im. und Karlsbader Salz. Darauf am 19. V. keine wesentliche Änderung. Am 20. V. beginnender Rückgang der Gelbsucht, Stuhl wieder bräunlich. Im Urin Urobilin und Urobilinogen 0; Nachlassen der Kopfschmerzen, aber leichte Stomatitis. 21. V. 1921 0,5 Novasurol im., 23. V. 0,15 Neosalvarsan, darauf Schmerzen in den Finger-, Ellbogen- und Schultergelenken, die am folgenden Tage wieder verschwunden sind. 26. V.: Die Gelbsucht ist weiter zurückgegangen, der Stuhl ist wieder völlig normal gefärbt; die Mundschleimhautentzündung ist abgeklungen. 0,3 Neosalvarsan iv. wird gut vertragen. 1. VI. nur noch ganz geringe gelbliche Verfärbung der Haut nachweisbar. Im Urin keine Gallenfarbstoffe, 0,3 Neosilbersalvarsan iv., 3. VI. 1921 Gelbsucht fast völlig verschwunden. 6. VI. Gelbsucht abgeklungen, 0,3 Neosilbersalvarsan iv.

Die Kranke erhält dann vom 9. VI. bis 1. VII. 7 mal 0,3 Neosilbersalvarsan iv. ohne alle Beschwerden. WaR. vom 30. V. ab (30. V., 2. VI., 9. VI., 13. VI., 20. VI., 27. VI., 4. VII.) 0, ebenso SGR. LP. 28. VI.: Pandy +, Nonne +, Zellzahl 13,75. WaR. 0 von 0,2—1,0.

---

[6]) *Jadassohn* s. o.

Nachuntersuchung am 13. IX., 19. X. 1921; 26. I. und 13. III. 1922 stets erscheinungsfrei, WaR. und SGR. 0. LP. am 16. IX. 1921: Nonne 0, Pandy 0. Zellzahl 2,4. WaR. und SGR. 0.

16. A. K., 25 Jahre alt, 63 kg Körpergewicht. Syphilisansteckung im Dezember 1920. Nach vorangegangener 3wöchiger Schmierkur auswärts erhielt der Kranke wegen Papeln am After, am Glied und im Mund, WaR. und SGR. +, Spirochäten +, am 9. VI. 1921 0,2 Neosilbersalvarsan + 0,5 Novasurol, am 10. VI. 0,4 Neosilbersalvarsan + 0,5 Novasurol, am 13. VI. und 15. VI. je 0,5 Neosilbersalvarsan + 0,5 Novasurol und am 18. VI. 0,6 Neosilbersalvarsan + 0,5 Novasurol. Darauf unter Schüttelfrost und Kopfschmerzen Temperaturanstieg auf 39,2°. Morgen- und Abendtemperatur in den nächsten Tagen wieder völlig normal. Weiterbehandlung: am 21., 24. 27. VI. und 1. VII. 1921 je 0,6 Neosilbersalvarsan + 0,6 Novasurol einzeitig. WaR. und SGR. vom 27. VI. ab 0. Am 2. VII. tritt abends ohne subjektive Beschwerden eine leichte Rötung beider Handrücken auf. Am 3. VII. urtikarielles Exanthem besonders an den Streckseiten beider Arme und Beine, den Handrücken und Oberschenkeln. Handflächen und Fußsohlen etwas gerötet. Kein stärkerer Juckreiz. An der hinteren Rachenwand, am Zungenrücken und auf beiden Tonsillen sehr deutliches Exanthem mit Rötung und Schwellung der Schleimhaut.

Am 4. VII. ohne vorangegangene Magen-Darmstörungen beginnende Gelbsucht, 4. bis 26. VII. keine Leber- oder Milzvergrößerung nachweisbar. Im Blutserum bei direkter Diazoreaktion 8. V. und später (11. und 22. VII.) 10 Bilirubineinheiten. Stuhl stets völlig acholisch (auch Hydrobilirubin fehlt), im Urin nur Bilirubin +, kein Urobilin, Urobilinogen, Leucin und Tyrosin. Allgemeinbefinden bis auf Brennen in Handtellern und Fußsohlen und geringe Mattigkeit ungestört, insbesondere nie Fieber. Eosinophilie im Blut 22% (13. VII.). Das Exanthem klingt unter starker Schuppung allmählich wieder ab. Wegen Verdachts auf syphilitische Gelbsucht 4 mal Novasurol (= 3,5 ccm) im. und vom 22. VII. bis 25. VIII. 8 mal Neosalvarsan (= 1,95 g) iv. Der Stuhl erscheint unter gleichzeitigem Auftreten von Urobilinogen im Urin zeitweise etwas gefärbt. Sonst keinerlei Einfluß auf die Gelbsucht feststellbar, Bilirubinspiegel stets 10 Einheiten ohne nachweisbare Schwankungen. Die Eosinophilie im Blute, die auf 14% abgesunken war, steigt im Beginn der Behandlung bis auf 45% an (30. VII), um ziemlich plötzlich bis auf 7% (16. VIII.) abzusinken. Vom 16. VIII. ab treten unter Fieber mehrere Abscesse am Gesäß und nach der letzten Salvarsangabe wieder ein urtikarielles Ex- und Enanthem auf. Am 14. X. erfolgt unter septischen Erscheinungen (zahlreiche große Muskelabscesse an beiden Oberschenkeln, in der rechten Gesäßhälfte und in der rechten Schulterblatt- und Kreuzbeingegend, in denen bakteriologisch Staphylococcus aureus festgestellt wird) der Tod. Die Gelbsucht bestand bis dahin unverändert fort, nur daß der mit Auftreten des zweiten Ex- und Enanthems wieder völlig farblose Stuhl in den letzten Tagen wieder etwas gefärbt war.

Die Leicheneröffnung am 15. X. 1921 (Geheimrat *M. B. Schmidt*) ergab außer multiplen Abscessen mit Metastasen in Lunge und rechter Niere noch folgende wesentliche Befunde:

Dünndarmschlingen auffallend aufgetrieben bis auf eine enge Strecke in der rechten Unterbauchgegend. Hier findet sich ein vom Mesenterium zum Peritoneum über den Psoas ziehender Strang, der eine unter ihm durchziehende, aber immer noch bewegliche Dünndarmschlinge ziemlich fest zusammendrückt. Sie ist hämorrhagisch gerötet und mit Fibrinfäden belegt. Verwachsungen des untersten Ileums und des Wurmfortsatzes mit dem Bauchfell des Beckens.

Duodenum: An der Vorderwand vom Pförtner abwärts 5 cm lange, streifenförmige Blutung. Aus der Gallengangspapille tritt auf Druck leicht braune Galle aus.

Gallenblase ziemlich lang und geschlängelt, ihr Inhalt sehr zäh mit deutlich glitzernder Oberflächenschicht. Gallengänge von mittlerer Weite, Schleimhaut o. B. Leber kaum vergrößert: 25 : 19 bzw. 14 : $4^1/_2$ bzw. $3^1/_2$, im ganzen recht schlaff. *Sehr deutliche Läppchenzeichnung, zentrale Teile der Läppchen nicht vergrößert, aber grün gefärbt, die peripheren Teile grau mit leicht ikterischem Tone ohne deutliches Fett und ohne Bindegewebsvermehrung. Auch von Herden findet sich nichts im Lebergewebe.* Darminhalt gallig gefärbt, aber hellgelb.

Anatomische Diagnose: „Starker Ikterus ohne Erkrankung der Leber und bei offenen Gallenwegen. Multiple Abscesse der Haut mit Metastasen in Lunge und in rechter Niere, örtliche fibrinöse Peritonitis. Einklemmung des Ileums durch Adhäsionen eines Meckelschen Divertikels am Mesenterium. Hämorrhagische Erosionen im Magen, Aspiration von Mageninhalt in die Luftwege. Doppelseitige Bronchopneumonie."

Diesen beiden letzten Fällen ist gemeinsam das Auftreten einer Gelbsucht im Anschluß an ein Arzneiexanthem bei Salvarsan- bzw. Hg-Salvarsanbehandlung. Derartige Beobachtungen sind schon häufiger in der Literatur niedergelegt worden. Da diese Arzneiexantheme als Folge einer Idiosynkrasie aufzufassen sind und infolge dieser Idiosynkrasie sonst übliche Einzel- und Gesamtgaben schon zu toxischen werden, so liegt es nahe, gerade diese Fälle als Beweis für eine ikterogene bzw. hepatotoxische Wirkung heranzuziehen, wie es auch von verschiedenen Seiten geschehen ist. Es entbehrt aber der Berechtigung, jeden derartigen Fall ohne weiteres in diesem Sinne zu verwerten. Denn auch hierbei braucht die Ursache für die Gelbsucht keineswegs eine einheitliche (Salvarsan) zu sein. Das scheinen uns diese beiden Fälle zu zeigen.

Im 1. Falle tritt bei einer Frühsyphilis ein urtikarielles sehr leicht verlaufendes Exanthem nach der 4. Salvarsangabe auf. Ursächlich kommt dafür zweifellos die sehr starke Überdosierung in Betracht (zu hohe Einzelgaben, zu kurze Abstände zwischen den einzelnen Einspritzungen, vgl. Anm. zu Fall 16). Das Exanthem ist nach 3 Tagen wieder völlig verschwunden. 8 Tage später (14 Tage nach der letzten Salvarsangabe) tritt dann die Gelbsucht auf. Der Gedanke Hautausschlag und Gelbsucht auf das Salvarsan als die gemeinsame Ursache zurückzuführen, ist hier wohl der nächstliegende. Immerhin ist bei dieser Annahme merkwürdig, daß die Gelbsucht erst volle 11 Tage später als das Exanthem und erst nach dessen Abklingen auftritt. Auf weitere gegen diese Annahme sprechende Gesichtspunkte kommen wir noch zurück. Der Gelbsucht ging ferner ein Absceß an der linken Brust voraus. Gegen einen Zusammenhang mit ihm (septische Gelbsucht, vgl. Fall 9) spricht das ungestörte Allgemeinbefinden, das fehlende Fieber und das Auftreten der Gelbsucht erst nach Abheilen dieser an und für sich sehr leichten Erkrankung.

Nach der Angabe der Kranken selbst ging der Gelbsucht Erbrechen im Anschluß an den Genuß einer fetten Leberwurst voraus. Derartige Angaben finden sich

ja häufig in der Vorgeschichte des Icterus catarrhalis. Einem solchen entsprechen zwar hier die klinischen Erscheinungen. Allein solche angeblichen Diätfehler sind überhaupt wenig verwertbar. Häufig wird dabei Ursache und Wirkung verwechselt. Auch hier möchten wir die schlechte Verträglichkeit der Leberwurst nicht als Ursache, sondern als Folge einer (bereits bestehenden, klinisch aber noch nicht nachweisbaren) Lebererkrankung ansehen. In diesem Sinne ist vielleicht die gleichzeitig bestehende Verstopfung insofern zu verwerten als sie auf ein Geringerwerden der in den Darm ausgeschiedenen Galle hindeuten kann (2 Tage später völlige Acholie).

Die weitere Beobachtung hat dann die Entstehungsweise geklärt. Unter der wiederaufgenommenen spezifischen Behandlung (und zwar sowohl mit Hg wie mit Salvarsan) verschwindet die Gelbsucht in kürzester Zeit völlig, obwohl nach der ersten Salvarsangabe sonstige leichte Nebenerscheinungen, Gelenkschmerzen, wie sie besonders *Kuznitzky*[17]) beschrieben hat, aufgetreten waren. Im ganzen wurden noch über 3,0 Neosalvarsan innerhalb 5 Wochen ohne Nebenerscheinungen verabreicht. Dies spricht wohl sehr gegen einen Salvarsanikterus und mit größter Wahrscheinlichkeit für eine syphilitische Grundlage der Gelbsucht. Eine Stütze findet diese Auffassung außerdem noch darin, daß gleichzeitig mit der Gelbsucht auch krankhafte Veränderungen in der Rückenmarksflüssigkeit nachgewiesen werden konnten. Auf den auch sonst öfters beobachteten Anstieg des Bilirubinspiegels bei Frühsyphilis erst bei der 3. bis 4. Salvarsangabe und seinen schnellen Abfall auf weitere Salvarsanzufuhr wurde schon hingewiesen. So glauben wir also die Gelbsucht in diesem Falle auf die Syphilis selbst zurückführen zu müssen, dabei hat vielleicht die anfänglich ziemlich starke Salvarsanüberdosierung auslösend mitgewirkt. Allerdings ist die infolge der Überdosierung und des Exanthems notwendige Behandlungspause von fast 3 Wochen ebenfalls zu berücksichtigen, da es vielleicht ohne sie nur zu einem kurzen Anstieg, dann aber wieder zum Abfall des Bilirubinspiegels (ohne klinische Gelbsucht) gekommen wäre.

Im 2. Falle tritt nach einer sehr starken Überdosierung*) (zu kleine Abstände, zu große Einzelgaben) nach der 9. einzeitigen Neosilbersalvarsan-Novosurolgabe von 0,6 Neosilbersalvarsan + 0,6 Novasurol ein Exanthem und $1^1/_2$ Tage später eine Gelbsucht auf. Beide hätten vielleicht vermieden werden können, wenn der unter Schüttelfrost erfolgende Fieberanstieg bis auf 39° nach der 5. Einspritzung als „Notsignal" des Körpers [*Dreyfus*[18])] richtig gewürdigt worden wäre. Das

---

[17]) *E. Kuznitzky*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 34, S. 939.

*) Die Überdosierung war damals (im Beginne der Prüfung) nicht erkennbar, da gleichgroße Gaben bei einer größeren Reihe von Kranken auch sonst ohne alle Nebenerscheinungen verwendet und gut vertragen worden waren. Die besonders gute Verträglichkeit des Neosilbersalvarsans hatte dazu geführt. Später sind deshalb gleiche Gaben nicht mehr verwendet worden.

[18]) *G. L. Dreyfus*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 47, S. 1293 u. Nr. 48, S. 1326.

fast gleichzeitige Auftreten von Exanthem und Gelbsucht spricht hier wohl für die ursächliche Bedeutung des Hg-Salvarsangemisches für beide Erkrankungen. Um eine syphilitische Komponente der Gelbsucht auszuschließen, bekam der Kranke nach Abklingen des Exanthems und bei bestehender Gelbsucht aufs neue Hg und Salvarsan und zwar im ganzen 3,5 ccm Novasurol (4 Einspritzungen) innerhalb einer Woche und 2,25 g Neosalvarsan (8 Einspritzungen) innerhalb eines Monats. Auf die sich dann entwickelnden Abscesse, die zunächst für Furunkel gehalten wurden, ebenso auf die Veränderungen im Blutbild kommen wir noch zurück. Die Gelbsucht selbst wurde jedenfalls durch die Salvarsanbehandlung weder in besserndem noch in verschlechterndem Sinne beeinflußt.

Aus diesem Grunde sowie unter Berücksichtigung der vorangegangenen energischen Behandlung, zusammen mit dem negativen Ausfall der WaR. und SGR., glauben wir eine syphilitische Grundlage der Gelbsucht mit Sicherheit ausschließen zu können. Der Kranke erlag schließlich einer Sepsis, ausgehend von einem Absceß am Gesäß. Bei der Sektion fanden sich nun — leider wurde keine mikroskopische Untersuchung vorgenommen — bei offenen Gallengängen keinerlei pathologische Veränderungen an der Leber trotz der andauernden Salvarsanzufuhr während des Bestehens des Ikterus. Über die Entstehungsweise der Gelbsucht sind wir also trotz der Sektion auch hier auf Mutmaßungen angewiesen. Daß das fast gleichzeitige Auftreten von Exanthem und Gelbsucht mit größter Wahrscheinlichkeit für eine gemeinsame Ursache spricht, wurde schon erwähnt. Die Gelbsucht selbst zeigt folgende Merkmale: der Stuhl ist völlig acholisch, auch Hydrobilirubin fehlt, im Urin ist stets Bilirubin, anfangs aber lange Zeit weder Urobilin und Urobilinogen noch Luecin und Tyrosin nachweisbar. Das Serum ergibt eine sofortige direkte Diazoreaktion. Diese Merkmale finden sich bei einem mechanisch bedingten Stauungsikterus. Nun tritt beim 1. sowie auch beim 2. Exanthem jedes Mal gleichzeitig ein sehr starkes Enanthem an der Zunge und an der Rachenschleimhaut auf, das ziemlich lange anhält. Dieses Enanthem hat wohl in gleicher Weise auch andere Schleimhäute befallen. Es ist also denkbar, daß es hier zu einem Stauungsikterus durch ein Enanthem im Zwölffingerdarm in der Gegend der Papille oder in den Gallenausführungsgängen selbst gekommen ist. Das Fehlen eines derartigen Befundes bei der Sektion spräche kaum dagegen, da ein bereits weitgehend zurückgebildetes Exanthem (in letzter Zeit wieder gefärbter Stuhl!) makroskopisch an der Leiche kaum feststellbar ist.

Zu erörtern wäre noch die Frage, inwieweit das verabreichte Salvarsan bzw. die Überdosierung für den tödlichen Ausgang mit verantwortlich gemacht werden muß. Als Todesursache kommt in erster

Linie die septische Allgemeinerkrankung in Betracht, ausgehend von dem Absceß am Gesäß. Bei der Sektion fand sich außerdem eine Einklemmung des Ileum durch Verklebungen des Meckelschen Divertikels im Verein mit örtlicher Bauchfellentzündung. Die bereits seit längerer Zeit bestehenden Verwachsungen sprechen für einen zum mindesten nicht akut verlaufenen Prozeß. Wenn er also auch als unmittelbare Todesursache kaum in Betracht kommt, so ist er für den ungünstigen Verlauf der septischen Erkrankung kaum bedeutungslos gewesen. Ähnliches gilt wohl auch für die beiden durch das Salvarsan ausgelösten Exantheme. Die Neigung der Haut zu eitrigen Prozessen nach Salvarsan- bzw. Hg-Salvarsanexanthemen und das Auftreten von sich daran anschließenden septischen Allgemeinerkrankungen mit nicht selten tödlichem Ausgange ist ja bekannt. Allerdings handelt es sich in den meisten derartigen Fällen um viel schwerere unter dem Bilde einer exfoliativen Dermatitis verlaufene und mit hohem Fieber einher gegangene Exanthemen. Die beiden Exantheme in unserem Falle verliefen viel leichter, Fieber fehlte beim ersten Ausbruch bis auf kaum nennenswerte Temperaturerhöhung in den ersten beiden Tagen vollständig; die Temperaturkurve beim 2. Exanthem ist durch die septische Allgemeinerkrankung, ausgehend von dem Absceß am Gesäß, beherrscht. Trotzdem hätte eine weitere Salvarsanzufuhr beim Auftreten dieser Abscesse wohl unterbleiben sollen, zumal der schon vorher ziemlich steil und plötzlich erfolgende Abfall der Eosinophilen im Blutbild auf eine schlechte Verträglichkeit des Salvarsans hinweisen konnte. Der Rückgang der Eosinophilen an sich konnte auch mit dem Abklingen des Exanthems zusammenhängen, da ja bekannt ist, daß die Eosinophilie ein Exanthem häufig überdauert.

Schließlich haben wir noch einen Fall von Gelbsucht nach Salvarsan bei einer Kranken beobachtet, bei der weder die Vorgeschichte noch die körperliche und die (auch nach der Salvarsanreizbehandlung) wiederholt vorgenommene Blutuntersuchung einen Anhaltspunkt für Syphilis ergeben hat. Derartige Fälle sind bisher — wenn wir von Malariakranken absehen — nur in sehr geringer Zahl mitgeteilt worden [*Golay*[19]), *Jensen*[20]), *Laurent*[21]), *Lindstedt*[22]), *Nast*[23]), *Pulvermacher*[24]), *Zimmern*[25])]

[19]) *J. Golay*, Rev. méd. de la Suisse rom. 1920, Nr. 11, S. 764, Ref.: Arch. Dermatol. u. Syphilis **137**, 489. 1921.

[20]) *Jensen*, Dermatol. Wochenschr. **69**, Nr. 31, S. 505. 1919. Ref.

[21]) *Ch. Laurent*, Journ. de méd. de Lyon, 1921, Nr. 46; Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 86. 1922.

[22]) *Lindstedt*, Acta med. scandinav., **59**, 209. 1923; Ref.: Dermatol. Wochenschrift, **78**, 181. 1924.

[23]) *O. Nast*, Dermatol. Wochenschr., **69**, Nr. 31, S. 505. 1919. Ref.

[24]) *L. Pulvermacher*, Dermatol. Zeitschr. **27**, 191. 1919.

[25]) *F. Zimmern*, Dermatol. Zeitschr. **27**, S. 138. 1919.

und vielfach als Beweis für die hepatotoxische Wirkung des Salvarsans angeführt worden. In allen bisherigen Fällen hat es sich dabei um Spätikterus gehandelt, so daß bei der sehr starken Verbreitung der Gelbsucht an ein zufälliges Zusammentreffen einer „katarrhalischen“ Gelbsucht mit der Salvarsanbehandlung in diesen wenigen Fällen gedacht werden mußte. In unserem Falle handelt es sich um einen Frühikterus.

17. E. M., 20 Jahre, nie syphilis- und leberkrank, keine Anzeichen für Syphilis, WaR. und SGR. 0. Tripper der Harnröhre und des Gebärmutterhalskanals. Erhält am 28. V. 1923 aus bestimmten, für die vorliegende Frage belanglosen Gründen 0,3 Neosalvarsan. Am 30. VI. erkrankt E. unter Temperaturanstieg bis 38° mit Schmerzen in der rechten Leibseite, besonders der Gallenblasengegend. Die Beschwerden nehmen in den folgenden Tagen unter septischen Fieberbewegungen (Abendtemperaturen bis 40°) zu. Am 1. VI. 1923 leichte gelbliche Verfärbung der Skleren. Am 3. VI. werden im Blut 1,6 Bilirubineinheiten nach *H. van den Bergh* nachgewiesen, im Urin Bilirubin und Uro-bilinogen, der Stuhl bleibt gefärbt. Die Gallenblase ist als kugelige, platte, sehr stark empfindliche Anschwellung fühlbar. Von interner wie chirurgischer Seite wird eine Gallenblasenentzündung festgestellt. Der Bilirubinspiegel steigt bei septischem Fieber bis zum 6. VI. allmählich bis auf 2,75 B.-E. an und geht dann unter Fieberabfall (am 8. VI. 1923) bis zum 26. VI. allmählich bis zur Norm zurück. WaR. und SGR. am 29. V., 2. und 14. VI. 0.

Es handelt sich also um das Auftreten einer Gelbsucht bei einer Kranken ohne Syphilis 2 Tage nach einer einzigen Gabe von 0,3 Neosalvarsan. Die Gelbsucht verlief unter dem klinischen Bilde einer Cholecystitis. Wenn es sich in diesem Falle auch nur um ein zufälliges Zusammentreffen gehandelt haben kann, so muß doch an die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dieser Gallenblasenentzündung und der nur 2 Tage vorangegangenen Salvarsaneinspritzung gedacht werden. In diesem Falle müßten wir wohl annehmen, daß ein sog. „latenter Mikrobismus“ [*Ruhemann*[26])] in den Gallenwegen bestanden hat, der durch das Salvarsan zum Aufflackern gebracht worden ist. Für die Möglichkeit einer solchen Entstehung sprechen die nach Salvarsangaben auftretenden Malariaanfälle mit und ohne Ikterus. In unserem Falle könnte dieses Aufflackern dadurch zustande gekommen sein, daß das in der Leber wenigstens zum Teil abgebaute und mit der Galle ausgeschiedene Salvarsan Reizzustände hervorgerufen hat, auf deren Boden es dann zu einer infektiösen Entzündung gekommen ist. Nach Versuchen von *Aladow*[27]) an Hunden scheint ja Derartiges möglich zu sein.

Zusammenfassung.

Unter etwa 1000 innerhalb der letzten 5 Jahre mit über 20 000 Salvarsaneinspritzungen behandelten Syphilitikern wurde in 17 Fällen das Auftreten einer Gelbsucht beobachtet.

[26]) *J. Ruhemann*, Med. Klinik 1912, Nr. 12, S. 486.

[27]) *Aladow*, Charkow. med. Journ. 1911, Bd. 11, Nr. 5; Ref.: Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48. S. 2578.

2 Fälle, die infolge ambulanter Behandlung nur mangelhaft beobachtet werden konnten, scheiden für die Beurteilung aus.

Nach unseren Beobachtungen kommt als *hauptsächlichste Ursache* des sog. Salvarsinikterus die *Syphilis selbst* in Betracht: in 9 Fällen (Fall 1—8 und Fall 15), also *in der Hälfte aller Beobachtungen,* ist die Syphilis für die Entstehung der Gelbsucht in erster Linie oder allein verantwortlich zu machen (*Icterus syphiliticus praecox*). *Das Salvarsan kann dabei* in einzelnen Fällen infolge verzettelter Behandlung (Fall 6, 7) oder Überdosierung (Fall 8 und 15) *eine auslösende Rolle spielen.* Die syphilitische Gelbsucht kann im Beginne (Fall 4, 5, 7, 8) und auch kurze (14 Tage, Fall 1; gleichzeitige Hauterscheinungen!) oder längere Zeit ($2^1/_2$ Jahre, Fall 2; 10 Jahre, Fall 3) nach einer (Salvarsan- bzw. Hg-) Behandlung auftreten. Das klinische Bild kann völlig dem eines katarrhalischen Ikterus entsprechen (Fall 2, 3). *Beim Fehlen äußerer syphilitischer Erscheinungen* (Haut, Schleimhäute) *können gleichzeitig vorhandene oder sich entwickelnde Veränderungen in der Rückenmarksflüssigkeit* (Fall 2, 8, 15) *auf die syphilitische Natur der Gelbsucht hinweisen,* die sonst gelegentlich sich nur aus der weiteren Beobachtung (Fall 6; serologischer Rückfall nach dem Abklingen der Gelbsucht) zwar nicht mit Sicherheit, aber doch mit großer Wahrscheinlichkeit ergibt. Rascher Rückgang einer Gelbsucht auf spezifische Behandlung, erneutes Auftreten bei deren zu frühem Abbruch und sofortiger, abermaliger Rückgang bei Wiederaufnahme der Behandlung sind beweisend für eine syphilitische Grundlage, auch wenn anderweitige syphilitische Erscheinungen (Haut, Schleimhäute, Rückenmarksflüssigkeit) zur Zeit der Gelbsucht fehlen und die WaR. dauernd negativ ausfällt (Fall 5). *Im Gegensatz zum katarrhalischen Ikterus scheint beim frühsyphilitischen die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen beschleunigt zu sein* (*Klopstock,* Fall 2). Die Brauchbarkeit dieses Unterscheidungsmerkmals können aber erst weitere Beobachtungen erweisen.

Aus dem Verlaufe der Bilirubinkurve (Fall 1 und 2 ebenso 3) geht hervor, daß bei bestehender syphilitischer Gelbsucht auch kleine Salvarsangaben in der parenchymatös erkrankten Leber eine sehr starke (Herxheimersche) Reaktion auslösen können. Wie überhaupt bei ausgedehnter Allgemeinsyphilis (Exanthemen, Liquorveränderungen) ist auch hier zunächst eine Quecksilberbehandlung wegen der Gefahr der akuten Leberatrophie anzuraten.

Nächst der Syphilis spielt beim „Salvarsanikterus“ ein zufälliges Zusammentreffen einer Gelbsucht aus anderen Gründen (epidemischer, septischer, katarrhalischer und Gallensteinikterus) mit der Salvarsanbehandlung eine große Rolle (Fall 9—13). Unter unseren Beobachtungen konnte dies zufällige Zusammentreffen in fast $^1/_3$ der Fälle nachgewiesen werden.

Nur in 2 Fällen (Fall 14, 16) unserer Beobachtungen hat vielleicht ein wirklicher Salvarsanikterus vorgelegen, der als Frühikterus und zusammen mit gleichzeitigen anderen Erscheinungen schlechter Verträglichkeit aufgetreten ist. Wahrscheinlich sind die durch Überdosierung bedingten Störungen (Magen, Darm, Exanthem bzw. Enanthem) die vermittelnde Ursache, ähnlich wie wir das auch vom Quecksilber kennen*).

In der Leber konnten jedenfalls trotz weiterer Salvarsanzufuhr noch während des Ikterus in einem Falle bei der Leicheneröffnung keinerlei für eine hepatotoxische Wirkung des Salvarsans sprechende Veränderungen nachgewiesen werden.

Verwertbare Anhaltspunkte dafür, daß ein toxisches Präparat die Ursache für die Gelbsucht gewesen ist und daß deshalb die folgenden Gaben eines einwandfreien anderen Präparates vertragen worden sind [*Jadassohn*[6])], haben wir nicht finden können.

Im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Fällen von Salvarsanikterus bei Kranken ohne Syphilis, bei denen es sich stets um sog. „Spätikterus" gehandelt hat, wurde hier ein Frühikterus bei einer solchen Kranken beobachtet. Er verlief unter dem klinischen Bilde einer Cholecystitis, so daß vielleicht an die Möglichkeit der Auslösung auf dem Wege über einen „latenten Mikrobismus" gedacht werden muß.

Die Bezeichnung „Salvarsanikterus" ist nach unseren Beobachtungen für die große Mehrzahl der bei oder nach Salvarsanbehandlung auftretenden Fälle von Gelbsucht als irreführend zu verwerfen. Sie hat nur bei den Fällen eine Berechtigung, in denen die Gelbsucht als Frühikterus unter *gleichzeitigen* anderweitigen Zeichen schlechter Verträglichkeit (Exanthem usw.) auftritt.

---

*) So hat z. B. *Zieler* im Felde (1918) bei kombinierter Behandlung einen Fall von Gelbsucht beobachtet, der nach kurzer (3wöchiger) Behandlungspause 2 Gaben von 0,15 und 0,3 Neosalvarsan beschwerdelos vertrug, bei dem sich aber bei Wiederaufnahme der Hg-Behandlung (0,05 Hg salicyl.) sofort wieder völlige Appetitlosigkeit und eine starke Zunahme der Gelbsucht einstellte. Trotzdem wurde auch dieser Fall vom Stationsarzt als Salvarsanikterus gemeldet.

[6]) *Jadassohn* s. o.

(Aus der deutschen Universitäts-Hautklinik. — Vorstand: *C. Kreibich*, Prag.)

Weitere Untersuchungen über das Wesen des Pemphigus.

Von

Dr. Anatol Kartamischew,
Volontär-Assistent der Klinik.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juni 1924.)

In früheren Arbeiten[1]) konnten wir die Ödembereitschaft des pemphiguskranken Organismus feststellen. Die Ergebnisse der Untersuchungen des Stoffwechsels bei Pemphigus waren so typisch, daß sie für seine Frühdiagnose verwendet werden konnten. Dies war in jenen Fällen besonders wichtig, wo noch keine ausgesprochenen Symptome auf der Haut vorhanden waren und sich die Erkrankung nur auf die Schleimhaut des Mundes oder die Conjunctiva beschränkte. Bei weiteren Untersuchungen gelangten wir zu der Frage, wie sich der NaCl-Stoffwechsel des Pemphigus in den verschiedenen Stadien der Krankheit, d. h. vor der ersten Eruption, während der Eruption und nach Abheilung aller Symptome, wenn der Patient scheinbar gesund ist, verhält. Einen Patienten vor und während der ersten Eruption zu untersuchen, hatten wir bisher nicht Gelegenheit.

Es ist uns aber gelungen, die Untersuchungen bei einem unserer Patienten durchzuführen, der zuerst 1922, dann im Sommer 1923 mit Pemphigus vegetans auf der Klinik lag. Juni 1923 „geheilt" entlassen, beschäftigte er sich auf dem Lande mit Landwirtschaft und Jagd. Februar 1924 kam er auf unsere Einladung an die Klinik, wo die Stoffwechselversuche, die wir 1922 an ihm gemacht und schon publiziert haben, wiederholt wurden.

Befund bei der Aufnahme (Februar 1924): Pat. wohl genährt, von guter Hautfarbe, kräftig, 69 Jahre alt. In der Temporalgegend über kronengroße Krusten. Nach ihrer Entfernung tritt der nässende, gerötete Papillarkörper zutage. Links auf Wange und Nasenflügel hellergroße, fettig-gelbliche Krusten. Lippen leicht ödematös, mit gelblichen Schuppen bedeckt; an den Mundwinkeln Rhagaden. Im Mund gegenüber den cariösen Mahlzähnen Epithelverluste und teilweise weißlicher Belag. An Zunge, Mundschleimhaut, weichem und hartem Gaumen zarte, strangförmige Narben. Tonsillen und Pharynx o. B. Foetor ex ore. Am ganzen

[1]) *Kartamischew*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, H. 1/2; **146**, H. 2. — *Pokorny* und *Kartamischew*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, H. 3.

Körper an den Stellen früherer Blasen bräunliche Pigmentherde. An Brust und Rücken zahlreiche Follikulitiden, am Rücken außerdem Acne (Komedonen) und zahlreiche senile Warzen. An der Stelle einer früheren Probeexcision ein Narbenkeloid. Am Nabel zirkuläre Pigmentierung, in der Mitte ein leicht nässendes, hypertrophisches Granulationsgewebe mit gelblich-weißen Krusten. Genitale, Anus und untere Extremitäten nur pigmentiert. An oberen Extremitäten und Oberkörper Nikolskisches Phänomen, nicht an den unteren Extremitäten.

Die folgenden Untersuchungen des Blutes, Harns, Körpergewichts und Stuhles wurden nach der in den früheren Arbeiten beschriebenen Methode durchgeführt. Die Kost blieb hierbei, bis auf ausdrücklich erwähnte Abweichungen, stets die gleiche.

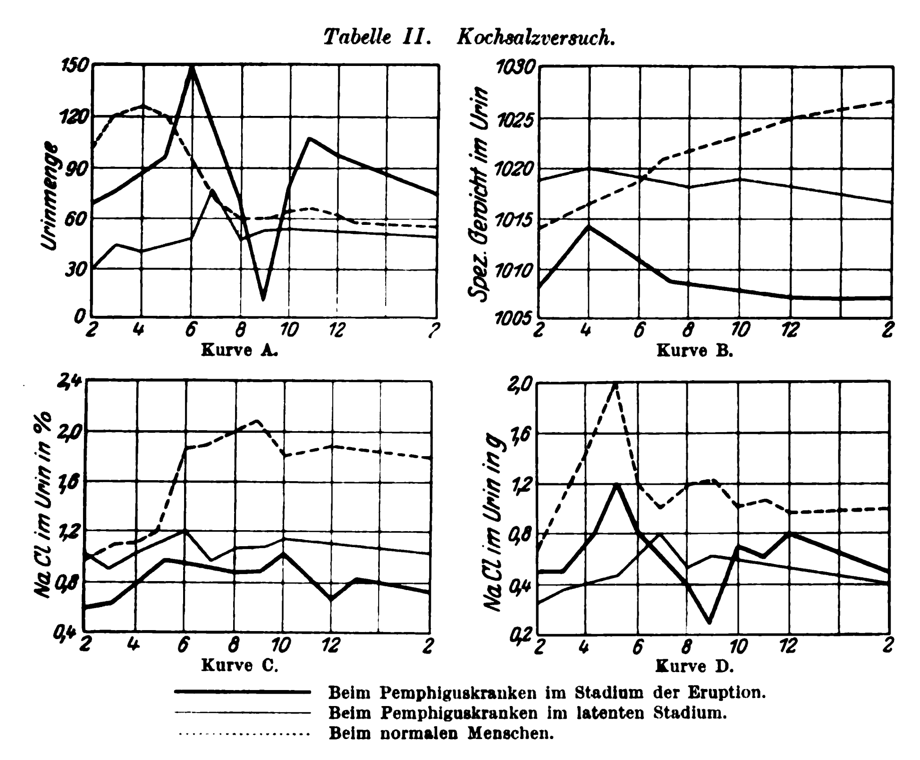
Tabelle I.

Datum	28. VIII. 1922	26. X. 1922	12. II. 1924
Körpergewicht	**63,5 kg**		**69,5 kg**
Blut			
Rote Blutkörperchen	**6 800 000**	**3 600 000**	**2 700 000**
Weiße Blutkörperchen	7000	7000	7800
Polymorphkernige Neutrophile	64%	66%	64%
Polymorphkernige Eosinophile	**9,3%**	**2%**	**1%**
Polymorphkernige Basophile	0,7%	1%	—
Monocyten	2%	3%	4%
Übergangsformen	1%	3%	5%
Lymphocyten	23%	25%	26%
Harn: 24 Stunden-Menge	1800	1500	1350
Spezifisches Gewicht	1007	1008	1012
NaCl im Harn	**0,2% — 3,5 g**	**0,64% — 9,6 g**	**0,7% — 9,5 g**
NaCl im Stuhl			0,5 g

Tab. I zeigt die Resultate der Untersuchung nach Ausbruch der Krankheit (Juli 1922), bei Entlassung des Pat. (November 1922) und Februar 1924. Interessant ist das Fallen der Zahl der roten Blutkörperchen von 6 800 000 bei Aufnahme auf 2 700 000 bei Besserung. Wir haben angenommen, daß die Vermehrung der Erythrocytenzahl durch die Eindickung des Blutes infolge Serumabgabe an das Gewebe bedingt war. Mit der Besserung des Zustandes wird auch die Eindickung des Blutes geringer. Die Eosinophilen, anfänglich 9,3%, sanken zur Zeit des Verschwindens der äußeren Symptome auf 3%, im latenten Stadium auf 1%, also zur Norm. Tägliche Harnmenge zwischen 1800 und 1350 ccm, spez. Gewicht zwischen 1007 und 1012. Noch interessantere Resultate gibt die NaCl-Bestimmung im Harn. Zur Zeit der Eruption NaCl-Menge im Tagesharn 0,2% = 3,5 g. Beim Verschwinden der Efflorescenzen steigt sie auf 9,6 i. e. 0,64%, bleibt im latenten Stadium ungefähr auf dieser Höhe, also ziemlich der Norm entsprechend.

Die schon 1922 an dem Pat. angestellten NaCl-Durst- und Wasserversuche wurden jetzt wiederholt, zunächst der *Kochsalzversuch*, da dieser am deutlichsten die Ödembereitschaft des Organismus anzeigt. Nachdem spezifisches Gewicht, Menge und NaCl-Gehalt im Urin bei *gewöhnlicher* Kost einige Tage hindurch untersucht worden waren, wurde zwischen 2—3 Uhr nachmittags 10 g NaCl in Kapseln per os zugeführt, dabei auch weiter dieselbe Kost. Resultate dieses Versuches in Tab. II.

Tabelle II. Kochsalzversuch.



A. *Urinmenge*: Die stark ausgezogene Vergleichskurve früherer Untersuchungen ist charakteristisch für den Pemphiguskranken im Stadium eruptionis. Die Harnmenge steigt zunächst nach NaCl-Darreichung wie beim normalen Organismus, um bald darauf einem rapiden Sturze Platz zu machen. Diese Harnretention erklärt sich möglicherweise daraus, daß die verabreichte NaCl-Menge von den Zellen im Übermaße gespeichert wird und zu ihrer Lösung größerer Flüssigkeitsmengen benötigt. Ein Teil dieser Gewebsflüssigkeit wird dann wieder abgegeben und verursacht einen zweiten Anstieg der Harnmenge. Diese Kurve, welche wir auch bei anderen von uns im floriden Stadium untersuchten Patienten sahen, haben wir diesmal während des latenten Stadiums nicht gefunden. Wir sehen jetzt (dünn ausgezogene Kurve) zwar ebensogut den ersten Anstieg der Urinmenge, doch fehlt im weiteren Verlauf fast vollkommen der rapide Fall und der zweite Anstieg.

B. *Spezifisches Gewicht im Urin*: Hier fehlt in beiden Kurven der normalerweise auf NaCl-Darreichung erfolgende Anstieg des spezifischen Gewichts, da ein großer Teil der verabreichten NaCl-Menge vom Gewebe aufgenommen und retiniert wurde.

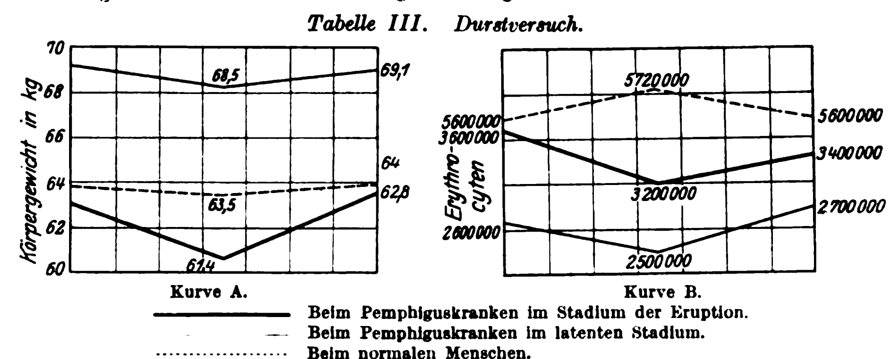
C. *NaCl im Urin in Prozent.* Für beide Kurven gilt das gleiche wie für das spezifische Gewicht.

D. *NaCl im Urin in Gramm*: Im floriden Stadium folgt nach dem ersten Anstieg des NaCl im Harn ein ziemlich rapider Sturz infolge der Retention des NaCl im Gewebe. Hierauf ein zweiter kleinerer Anstieg, der Abgabe der in das Gewebe zu viel aufgenommenen NaCl-Lösung entsprechend. Diese Kurve verläuft im latenten Stadium anders, da der Organismus jetzt das zugeführte NaCl nicht so gierig retiniert und das Gewebe nicht mehr so intensiv mit NaCl übersättigt wird. Von den verabreichten 10 g NaCl wurden im Verlaufe von 24 Stunden im Harn 4 g

NaCl ausgeschieden und 6 g retiniert. Hiermit ist auch für das latente Stadium eine NaCl-Retention im Organismus bewiesen.

Die weiteren Durst- und Wasserversuche bestätigen die Richtigkeit unserer Auffassung. Der Pat. erhält am Abend vor dem Versuch fast keine Flüssigkeit. Feststellung des Körpergewichtes und der Erythrocytenzahl am Tage vorher, am Tage des Versuches und am folgenden Tage 7 Uhr abends.

Tabelle III. Durstversuch.



Kurve A. Kurve B.

——— Beim Pemphiguskranken im Stadium der Eruption.
— — Beim Pemphiguskranken im latenten Stadium.
······ Beim normalen Menschen.

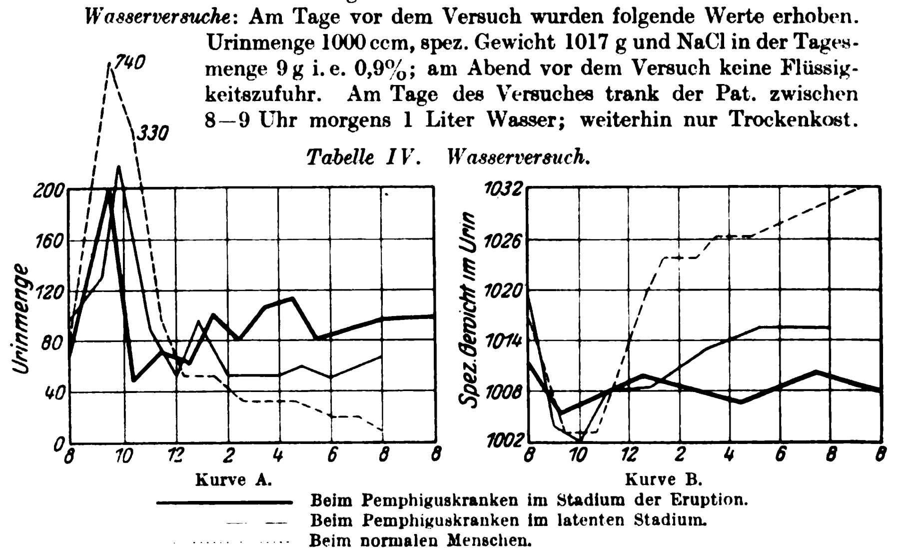
A. *Körpergewicht*: Im Stadium der Eruption verlor Pat. bei diesem Versuche in 24 Stunden 1,8 kg. 24 Stunden nach dem Versuch stieg damals das Körpergewicht wieder an, ohne es aber vor dem Versuche zu erreichen, weil das früher retinierte Wasser nun ausgeschieden, aber noch nicht ersetzt worden war. Bei dem jetzigen Versuch hat der Pat. nur 0,7 kg verloren und 24 Stunden darauf fast das frühere Gewicht erreicht — es blieb eine Differenz von nur 0,1 kg.

B. *Erythrocytenzahl*: Der Abfall der Erythrocytenzahl war geringer als im floriden Stadium, weil der Organismus nicht so viel Flüssigkeit retiniert hielt, um das Blut entsprechend zu verdünnen.

Die Kurven der Urinmenge und des spezifischen Gewichts im Harn zeigen keine wesentlichen Abweichungen von den im Jahre 1922 erhaltenen.

Wasserversuche: Am Tage vor dem Versuch wurden folgende Werte erhoben. Urinmenge 1000 ccm, spez. Gewicht 1017 g und NaCl in der Tagesmenge 9 g i. e. 0,9%; am Abend vor dem Versuch keine Flüssigkeitszufuhr. Am Tage des Versuches trank der Pat. zwischen 8—9 Uhr morgens 1 Liter Wasser; weiterhin nur Trockenkost.

Tabelle IV. Wasserversuch.



Kurve A. Kurve B.

——— Beim Pemphiguskranken im Stadium der Eruption.
— — Beim Pemphiguskranken im latenten Stadium.
······ Beim normalen Menschen.

Bei diesem Versuche verlief die Kurve der Urinmenge und des spezifischen Gewichtes im Harn so sichtbar zwischen den Kurven des normalen Menschen und jenen, welche wir im Jahre 1922 erhalten hatten, daß es ohne besondere Erklärungen ersichtlich ist, wie der Organismus in seiner Reaktion von dem schwer pathologischen zum normalen Stoffwechsel zurückkehrt, ohne ihn jedoch zu erreichen.

Die Kurven zeigen deutlich, daß bei dem Patienten der NaCl-Stoffwechsel noch immer pathologisch verändert ist, obzwar klinisch nur 2 bis 3 kleine, mit Krusten bedeckte Hautpartien und das Nikolskische Phänomen vorhanden sind, also die Krankheit sich fast im latenten Stadium befindet. Wir konnten bei Pemphiguskranken oft beobachten, daß selbst bei schwer gestörtem Stoffwechsel (NaCl-Menge im Tagesharn z. B. nur einige Zehntel g) die Erscheinungen des Pemphigus abheilten, die Wunden sich epithelisierten, keine neuen Eruptionen auftraten und der Patient sich besser fühlte. Die Besserung war aber nur scheinbar; nach Verlauf von einigen Tagen trat ein neuer Schub von Blasen auf, welche sich rasch über den Körper verbreiteten. Wir wollen damit nur unterstreichen, daß es — um über den Verlauf des Pemphigus eine klare Übersicht zu gewinnen — nicht genügt, aus dem äußeren Verlauf Schlüsse zu ziehen, sondern daß es notwendig ist, auch den NaCl-Stoffwechsel zu untersuchen. Nur bei Besserung des letzteren kann man erwarten, daß die Krankheit benigne verläuft und eine günstigere Prognose stellen.

Da wir die Störung des Kochsalzstoffwechsels als Wesen dieser Krankheit ansehen, haben wir auch den Versuch gemacht, den Kochsalzstoffwechsel zur Norm zu bringen, und dadurch eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes zu erzielen. Es wurden an unserer Klinik Versuche mit Organtherapie beim Pemphigus angestellt. Wir verwendeten Thyreoidin und Pituitrin. Diese Organextrakte sollen nach *Biedl*[1]) steigernd auf den Stoffwechsel im Organismus wirken. Unsere Versuche, die unter täglicher Stoffwechselkontrolle gemacht wurden, haben jedoch weder die Symptome des Pemphigus, noch den Stoffwechsel des Pemphiguskranken günstig beeinflußt.

Da wir bei allen unseren Untersuchungen die NaCl-Retention beim Pemphigus nachweisen konnten, mußten wir auch eine Vermehrung des NaCl im Gewebe bei dieser Erkrankung erwarten. Wir haben die Organe einer Pemphigusleiche auf ihren NaCl-Gehalt geprüft, um evtl. feststellen zu können, wo das Kochsalz retiniert wird. Da wir das Leichenmaterial leider erst 12—16 Stunden post mortem erhalten konnten, ist die Beweiskraft unserer Analyse nicht zureichend; denn diese Zeit ist genügend für das Diffundieren des NaCl in die Gewebsflüssigkeit.

Wiewohl wir hierbei keine wesentlichen Unterschiede zwischen Pemphigus und Norm konstatieren konnten, möchten wir doch unser Ergebnis skizzieren.

[1]) *Biedl,* Innere Sekretion I 198.

Die Technik war folgende: Bei der Sektion wurden aus den Organen Stücke geschnitten, welche nach Abwiegen zerkleinert und mit genau bestimmten Mengen Aqua destillata überschüttet wurden. Nach 24stündigem Abstehen wurden diese Organstücke in demselben Wasser gekocht, das verdampfte Wasser nachgegossen und die Flüssigkeit auf ihren NaCl-Gehalt geprüft. Um feststellen zu können, ob in dem Organ kein NaCl zurückgeblieben war, wurden die abfiltrierten Organstücke wieder mit Aqua destillata überschüttet und gekocht. War jetzt in der Flüssigkeit kein Kochsalz nachweisbar, so konnte angenommen werden, daß das NaCl beim ersten Abkochen extrahiert worden war. Nachstehend die beim Pemphigus erhaltenen Werte im Vergleich mit normalen Werten[1]):

	NaCl beim Normalen %	NaCl beim Pemphigus %
Haut	0,5	0,21
Dickdarm	0,1	0,1
Muskeln	0,1	0,15
Hoden	0,37	0,23
Lunge	0,43	0,23
Pankreas	0,27	0,17
Milz	0,27	0,16
Gehirn	0,22	0,12
Leber	0,16	0,14
Herz	0,2	0,13
Fett	0,09	0,1
Niere	0,34	0,14

Es muß jedoch nochmals darauf aufmerksam gemacht werden, daß aus den obenerwähnten Gründen die Versuche nicht ganz beweiskräftig sind.

Zum Schluß möchten wir uns noch eine Bemerkung über die noch unklare Frage der Heredität erlauben. Da es uns durch diese Studien möglich wurde, den Pemphigus auch in seinem latenten Stadium zu diagnostizieren, glaubten wir evtl. auch bei Familienmitgliedern von Pemphiguskranken eine Störung des Stoffwechsels nachweisen zu können. Bis jetzt haben wir kein genügendes Material für diese Untersuchungen gehabt, sie werden jedoch fortgesetzt und wir hoffen, ihr Ergebnis in den nächsten Arbeiten mitteilen zu können. Bis jetzt konnten wir nur eine Portion Urin (150 cm^3) von dem bisher keine klinischen Symptome des Pemphigus zeigenden Sohne des obenerwähnten Patienten untersuchen. Wir fanden in 150 cm^3 1,3 g NaCl i. e. 0,87%. Diese Zahl sagt uns nur, daß in diesem Falle keine schweren pathologischen Veränderungen des Stoffwechsels nachweisbar sind.

Schlußsätze.

1. Wir halten es für möglich, den Begriff „*Pemphigus latens*“ einzuführen, der besagt, daß beim Fehlen der klinischen Symptome im

[1]) *Magnus-Levy*, Biochem. Zeitschr. **24**. 1910.

Organismus die Ödembereitschaft doch besteht, und man von einem Vorhandensein der Krankheit im Organismus sprechen kann.

2. Die Ödembereitschaft im latenten Stadium des Pemphigus ist nur durch NaCl, Wasser- und Durstversuch festzustellen.

3. Versuche, den Verlauf des Pemphigus organotherapeutisch (Thyroidin, Pituitrin) günstig zu beinflussen, haben zu keinem Resultat geführt.

4. Das im Gewebe retinierte NaCl post mortem nachzuweisen, ist bisher nicht gelungen.

5. Es bietet sich ein neuer Weg, um die unklare Rolle der Heredität beim Pemphigus aufzuklären.

6. Das Abheilen der Hautsymptome und die Besserung des subjektiven Befundes des Pemphiguskranken sind erst dann prognostisch günstig, wenn sie mit einer Rückkehr des Stoffwechsels zur Norm einhergehen.

Ein Fall von Fox-Fordycescher Krankheit.

Von

Prof. Dr. A. v. **Karwowski**-Poznań und Dr. **Dobak**-Bydgoszcz.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. September 1924.)

Seit dem Jahre 1902, wo *G. H. Fox* und *J. A. Fordyce* die ersten Fälle der nach ihnen benannten Krankheit veröffentlicht haben, finden wir in der Literatur nur 24 Fälle dieser seltenen Erkrankung, darunter einen aus Polen (*Walter* 1922). Der letzte Fall wurde von *Kiess* aus der *Rille*schen Klinik im Januar dieses Jahres beschrieben. Da dieser Autor die bisherige Literatur zitiert, verweisen wir in dieser Hinsicht auf seine Arbeit und beschränken uns auf die Beschreibung unseres Falles.

Im April d. J. überwies der eine von uns (*Dobak*) an die Dermatologische Universitätsklinik Poznań eine Patientin mit der Diagnose *Fox-Fordyce*scher Krankheit. Der andere (*v. Karwowski*) konnte die Diagnose bestätigen.

Klinische Krankengeschichte: 23 Jahre alte, ledige Näherin aus Bydgoszcz. Familienanamnese o. B. Patientin ist Zwillingskind, der Schwester, welche gesund ist, zum Verwechseln ähnlich. Im 7. Jahre Scharlach, im 18. Grippe. Menstruation seit dem 16. Jahre, normal. Im Dezember 1922 zu gleicher Zeit in beiden Achselhöhlen heftiges Jucken. Nach einigen Tagen mehrere Knötchen, welche sich allmählich vermehrten. Zu gleicher Zeit begannen die Haare auszufallen. Jucken konstant, verschlimmert sich beim Schwitzen, Im Sommer unter den Achseln Furunkel, welche spontan sich eröffneten. In dieser Zeit neue Knötchen um die Brustwarzen, auf dem Mons veneris, den großen Labien und schließlich um den Nabel. Pustelbildung um die Haare nicht bemerkt.

Status: Mittelgroße, gut ernährte Brünette. Innnere Organe o. B. Blutbild o. B. WaR. —. Meinicke —. Haut weiß, mit leichter Hyperkeratose der Haarfollikel auf den Oberarmen und Oberschenkeln. In beiden Achselhöhlen fehlt die Behaarung, nur hier und da noch ein vereinzelter loser Haarrest. In der linken Achselhöhle auf einer Fläche von 10 cm Länge und 4 cm Breite, in der rechten von 10 cm Länge und 7 cm Breite sitzen perlschnurartig angeordnete (was besonders bei leichtem Anziehen der Haut hervortritt), etwas über stecknadelkopfgroße, runde, halbkugelige Knötchen, leicht durchscheinend, graurosa auf unverdickter nur etwas pigmentierter Haut. Auf einzelnen der Knötchen kleine Dellen, auf anderen kleine Hornzapfen. Keinerlei entzündliche Erscheinungen. Die Größe der Knötchen überall gleich, nur am Rande der befallenen Fläche treten beim Anziehen der Haut, gewissermaßen als Fortsetzung der Knötchenreihen die Follikel etwas stärker hervor. Nach unten zu verengert sich das Knötchenfeld und endet linienförmig. In der Umgebung beider Brustwarzen unregelmäßig gelagerte Knötchen in geringer Anzahl mit Kratzeffekten.

Unmittelbar unter dem Nabel deutlich ausgeprägte Knötchen von derselben Form und Größe wie in den Achselhöhlen bis zum Mons veneris, wo sie ebenfalls in vereinzelten Exemplaren zu finden sind. Hier die Haare zwar gelichtet, im ganzen jedoch erhalten. Auf der Vulva beiderseits die Haare gelichtet, die Knötchen zahlreich, aber nicht so distinkt wie in den Achselhöhlen. Farbe gleich der der übrigen Haut der großen Labien.

Pat. klagt auf allen befallenen Stellen über heftiges, quälendes Jucken.

Histologischer Befund: Eine Stelle der Haut am Nabel mit den Efflorescenzen, später eine solche aus der rechten Achselhöhle excidiert.

Formalin; Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Orcein, polychromes Methylenblau, Pyronin-Methylgrün usw.



Abb. 1.

1. Schnitt aus der Achselhöhle. Starke Acanthose bis zu 17 und mehr Zellenreihen. Stachelzellen wenig verändert, hier und da Vakuolen um die Kerne. Körnerschicht deutlich markiert, doch nicht verbreitert. Hornschicht etwas verdickt, löst sich an einzelnen Stellen in Lamellen ab. Vereinzelt leichte Parakeratose. Stärkere Verhornung weisen die trichterförmigen Einsenkungen der Follikel und Schweißdrüsenausführungsgänge auf. An einzelnen Stellen ein Schweißdrüsenausführungsgang, der fast geradlinig und erweitert durch das Epithel verläuft.

Unregelmäßiger Bau der Papillen. Das Bindegewebe drängt sich hier und da in schmalen Spalten hoch in das Epithel hinauf, so daß die betreffende Papille kaum von 2—3 Reihen Epithelzellen, an einer Stelle sogar nur von einer Schicht gedeckt ist. An anderen Stellen teilt das Bindegewebe die Epithelzapfen in unregelmäßige Herde. Elastische Fasern erhalten, jedoch in der Papillarschicht etwas zarter als normal.

Auffallend im Bindegewebe der Mangel stärkerer Infiltrate. Nicht nur in der Umgebung der Gefäße, sondern auch um die Schweißdrüsen und -gänge und Haarfollikel nur vereinzelte Zellkerne. Nur in der Papillarschicht finden sich in einzelnen Papillen etwas stärkere Anhäufungen von Zellen, hauptsächlich mit großem blassen Kern, daneben einzelne Lymphocyten und spärliche Plasmazellen. Dagegen fällt bei polychromer Methylenblaufärbung schon bei schwacher Vergrößerung das Vorhandensein ziemlich zahlreicher *Mastzellen* auf, welche sowohl in den schwachen Infiltraten als auch in der Umgebung der Schweißdrüsen und ihrer Ausführungsgänge vorhanden sind und in die Bindegewebsspalten zwischen dem Epithel sich hineindrängen.

In der Tiefe sieht man zahlreiche Schweißdrüsen, welche gruppenweise angeordnet sind. Die eine Gruppe hat normales Lumen und Epithelbelag, die andere weist stark erweiterte Lichtung auf, wobei die Epithelzellen teilweise ganz flachgedrückt sind, an anderen Drüsen wieder normale Breite aufweisen. Man hat den Eindruck, daß den erweiterten Drüsengruppen auch hyperkeratotische Ausführungsgänge in der Epithelschicht entsprechen.

2. Schnitt aus der Nabelgegend. Auch hier Acanthose, wenn auch nicht so stark. Es fehlt auch das Vorspringen der Papillen so hoch in die Epithelschicht hinauf. Doch auch hier Hornzapfen in den Einbuchtungen des Epithels. Einzelne Epithelleisten weisen etwas Ödem, schwächere Kernfärbung und Vakuolen um den Kern auf. An einer Stelle ein ziemlich tiefer Trichter, in welchen ein Schweißdrüsengang mündet. An dieser Stelle sieht man um den verlängerten Epithelzapfen ein bis an die Basalschicht reichendes Infiltrat um die Gefäße, bestehend aus Zellen mit großem, hellem, ovalem Kern, sowie vereinzelten Lymphocyten und Plasmazellen. Leukocyten fehlen. Dagegen auch hier zahlreiche *Mastzellen.* Im sonstigen Bindegewebe wie im ersten Präparat fast völliges Fehlen von Zellansammlungen. Im Gegensatz zum Präparat I sind hier die Schweißdrüsen *weder vermehrt noch erweitert.* In der Basalschicht reichliches Pigment, welches im I. Präparat kaum angedeutet ist.

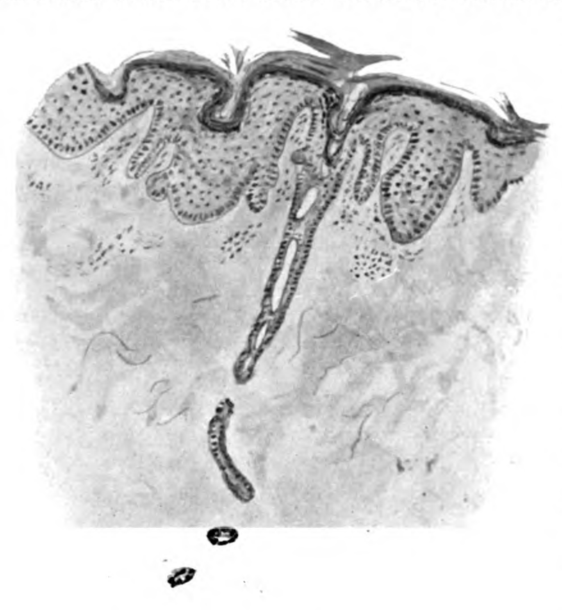


Abb. 2. Schnitt aus der Achselhöhle.

Wenn wir unseren Fall mit den in der Literatur beschriebenen vergleichen, so scheint es keinem Zweifel zu unterliegen, daß wir es mit dem von *Fox* und *Fordyce* beschriebenen Krankheitsbilde zu tun haben.

Klinisch ist noch zu bemerken, daß unser Fall analog den beschriebenen weder auf Röntgenstrahlen noch auf andere Antipruriginosa reagierte. Auf kurze Zeit (24 Stunden) brachte eine kombinierte Röntgen- und Natr.-salic. (20% intravenös 5 ccm jeden 4. Tag) -Behandlung eine Linderung, die jedoch bald aufhörte. Also auch hier völlige Übereinstimmung mit den beschriebenen Fällen.

Was die Lokalisation betrifft: beide Achselhöhlen, Brüste, Nabel, Mons veneris, Vulva, so erscheint unser Fall als einer der ausgedehnte-

sten, denn in der Mehrzahl der Fälle waren nur einzelne Prädilektionsstellen eingenommen.

Die Gestalt der Knötchen, ihre Gruppierung in Reihen, ihre Größe und Farbe entspricht der Mehrzahl der beschriebenen, auch der Mangel von Verdickung bzw. Veränderung des Bodens, welche nur *Wertheimer*, *Rasch* und *Kissmayer*, *Fox* und *Fordyce* erwähnen. Die Dellen und Hornpfröpfe schienen nur in den Fällen von *Burnier* und *Bloch*, *Boelstra*, *Rasch* und *Kissmayer*, *Whitfield* und *Fox* zu fehlen.

Was das Zeitverhältnis zwischen dem Auftreten des Juckens und dem Hervortreten der Knötchen betrifft, so gibt unsere Patientin an, bereits nach einigen Tagen nach dem Beginn des Juckreizes die Knötchen bemerkt zu haben.

Bei *Wertheimer* sollen sie nach 3—4 Jahren hervorgetreten sein, bei *Withers* (I) nach 2—3 Monaten, bei *Walter* gleichzeitig mit dem Jucken, bei *Haase* nach 2—3 Wochen. Bei der Mehrzahl der Literaturfälle, auch bei *Kiess* fehlen Angaben, ob das Jucken den Knötchen voraufgegangen ist.

Das Symptom, daß beim Schwitzen das Jucken sich verschlimmerte, wie bei unserer Patientin, erwähnt ebenfalls *Withers* (I). Im Falle *Walters* ging stärkeres Schwitzen der Krankheit voraus, bei *Kiess* war es im Gegenteil verringert, bei *Bloch* und *Burnier* verstärkte es sich nicht im Sommer.

Was das histologische Bild betrifft, so gleicht unser Fall — soweit es sich um den Schnitt aus der Achselhöhle handelt — fast vollständig den von *Kiess*, *Walter* u. a. beschriebenen. Was die Schweißdrüsen, Acanthose und Hornpfröpfe betrifft, dürfte kaum ein Unterschied zu finden sein. Nur erwähnen diese Autoren nicht ein solches Vordrängen der Papillen, daß sie nur von wenigen Epithelreihen bedeckt sind.

Andererseits fehlen in meinen Präparaten die Zellinfiltrate um die Gefäße, Follikel und Schweißdrüsen in der Ausdehnung, wie sie diese Autoren beschreiben. Sie sind nur auf einzelne Papillen beschränkt.

Ungewöhnlich — soweit ich den Arbeiten von *Walter* und *Kiess* entnehmen kann — erscheint das zahlreiche Auftreten von *Mastzellen* in meinen Präparaten, deren Mangel *Walter* ausdrücklich hervorhebt.

Der gerade Verlauf einzelner Schweißausführungsgänge im Epithel dürfte vielleicht auf Sekretstauung infolge Verstopfung der Öffnung zurückzuführen sein, wobei die Acanthose mitgewirkt haben könnte (Abb. 2).

Zu welcher Krankheitsgruppe darf man die *Fox-Fordyce*sche Krankheit rechnen? Soll man sie als eine Sonderheit auffassen, wie dies z. B. *Whitfield*, *Beatty* und *Kiess* tun, oder als eine Form von *Neurodermitis* mit spezieller Lokalisation, wie sie von *Fox* und *Fordyce*, *Withers*, *Brocq*, *Ormsby*, *Alexander*, *Jadassohn*, *Riecke*, *Walter* u. a. aufgefaßt wird, oder mit Einschränkung, wie es *Burnier* und *Bloch* und *Darier* tun?

Meines Erachtens darf man sie nicht ohne weiteres zur Neurodermitis im engeren Sinne rechnen. Nach der Ansicht der meisten Autoren entsteht das Bild der Neurodermitis in der Weise, daß primäres Jucken Scheuern und Kratzen hervorruft und dieses Lichenifikation bzw. Knötchenbildung nach sich zieht. Für diesen Entstehungsmodus haben wir (außer den Fällen von *Wertheimer* mit angeblich 3 Jahre langem Intervall zwischen Jucken und Knötchen, sowie *Withers* [I] 2—3 Monate) wenig Anhaltspunkte. In unserem Fall sowie bei *Walter* — die anderen Arbeiten standen mir leider im Original nicht zur Verfügung — traten fast gleichzeitig Jucken und und Knötchen auf, so daß also von einem Kausalnexus kaum die Rede sein kann. Bekanntlich bietet auch die Neurodermitis für Röntgenstrahlen ein dankbares Behandlungsfeld, während nach den Beschreibungen diese bei unserer Krankheit völlig versagen. Auch das histologische Bild, welches z. B. nach *Rille* bei Neurodermitis sehr dem des chronischen Ekzems ähnelt, berechtigt durchaus nicht, wenigstens in unserem Falle zu einer Identifizierung beider Krankheitstypen. Doch möchte ich durchaus einen Nerveneinfluß im Sinne *Kreibichs* bei unserer Krankheit nicht ausschließen.

Was nun die Rolle der Schweißdrüsen betrifft, auf deren Erweiterung bzw. Vermehrung verschiedene Autoren Gewicht legen, so möchte ich mich der Ansicht *Walters* anschließen, welcher ihnen keine ätiologische Rolle zuschreibt.[1])

Würde die Krankheit ausschließlich in den Achselhöhlen mit ihren zahlreichen und etwas abweichend (*Heynold*, *Rabe*) gebauten Schweißdrüsen auftreten, dürfte noch eher an einen Zusammenhang mit diesen Gebilden gedacht werden. Doch sie tritt ebenso typisch an anderen Stellen auf, wo die Schweißdrüsen weder durch ihre Zahl noch ihren Bau von denen der übrigen Haut sich unterscheiden. Die in den Schnitten aus der Achselhöhle hervortretende Erweiterung der Drüsen fehlt vollkommen in dem Präparat der Nabelgegend. Die Erweiterung der Lumina in den ersteren erklärt sich ungezwungenerweise durch die Verstopfung der Ausführungsgänge und sekundäre Stauung.

Die immer wieder auftauchende Vermutung, daß gewisse Dermatosen mit dunkler Ätiologie (Psoriasis, Lichen ruber usw.) vielleicht doch parasitären Ursprungs sein könnten, dürfte wohl kaum für unseren Fall in Betracht zu ziehen sein. Allerdings könnte die auffallende Lokalisation an den hauptsächlichsten Prädilektionsstellen der Phtirii dazu verleiten, in analoger Weise einen besonders geeigneten Nährboden dieser Hautstellen auch für gewisse Mikroparasiten anzunehmen, doch fehlen hierzu die Anhaltspunkte.

---

[1]) *Anmerkunq bei der Korrektur:* Bei vergleichsweise vorgenommenen Schnitten aus der Achselhöhle einer hautgesunden weiblichen Leiche fand ich die Mehrzahl der Schweißdrüsen weit mehr erweitert als in unserem Falle.

Nach Niederschrift der Arbeit hatte ich Gelegenheit, der Jahresversammlung englischer Dermatologen in London (Juli 1924) beizuwohnen, auf welcher Herr Dr. *Archibald M. H. Gray* einen Fall von *Fox-Fordyce*scher Krankheit bei einem jungen Mädchen vorstellte, wo die Knötchen in beiden Achselhöhlen sowie am Unterleib lokalisiert waren. Obgleich der etwas entzündliche Charakter der Knötchen und ihre Ungleichmäßigkeit von dem üblichen Bilde etwas abwichen — eine Ansicht, der auch *Whitfield* beistimmte —, glaube ich diesen Fall doch unserem Krankheitsbilde zurechnen zu müssen. Doch wird Herr Dr. *Gray* jedenfalls seinen Fall — der der 26. der Literatur wäre — veröffentlichen.

Zum Schluß möchte ich bemerken, daß in unserem Fall nach erfolgloser Anwendung anderer Behandlungsmethoden die Vereisung der Knötchen mit Kohlensäureschnee für eine gewisse Zeit die Patientin vollständig von dem lästigen Jucken befreite, so daß sie zufrieden die Klinik verlassen konnte. Doch stellte sich nach ca. 8 Tagen das Jucken wieder ein, so daß sie wieder die Klinik aufsuchen mußte. Etwas anhaltender erwies sich die Ätzung mit Carbolsäure bzw. Vernichtung der Knötchen mit dem Spitzbrenner.

Zusammenfassung.

1. Bei einem 23jährigen, sonst völlig gesunden Mädchen (Zwillingsschwester) treten nach mehrtägigem Jucken zunächst in den Achselhöhlen, dann an den Brüsten, Pubes, Labia majora und Nabelgegend für die *Fox-Fordyce*sche Krankheit charakteristische Knötchengruppen auf, die heftiges, durch gewöhnliche Behandlungsmethoden unbeeinflußtes Jucken hervorrufen.

2. Histologisch in Schnitten aus der Achselhöhle: Acanthose, spärliche Zellwucherung nur an einzelnen Papillen, zahlreiche Mastzellen (im Gegensatz zu anderen Befunden), Erweiterung einzelner Schweißdrüsengruppen mit horniger Verstopfung der Ausführungsgänge, zum Teil Geraderichtung des epithelialen Teiles des Ausführungsganges.

In Schnitten aus der Nabelgegend keine Veränderung der Schweißdrüsen.

3. Der beschriebene Fall weist fast alle typischen Lokalisationsstellen bei *einer* Patientin auf.

4. Die Zurechnung zur Neurodermitis erscheint nicht ohne weiteres berechtigt.

5. Therapeutisch hatte Ätzung mit Kohlensäureschnee bzw. Vernichtung der Knötchen mit dem Spitzbrenner oder Carbolsäure den besten palliativen Erfolg.

Literatur.

Walter, Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 25. — *Kiess*, Dermatol. Wochenschr. 1924, Nr. 1. (Daselbst die übrige Literatur.) — Kongreßbericht d. Deutschen Dermatol. Ges. München, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**. — *Mracek*, Handbuch der Hautkrankheiten. — *Darier:* Précis de Derm. 1923.

(Aus der Universitätshautklinik Freiburg i. Br. — Direktor: Professor *G. A. Rost.*)

Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem.

Von
Dr. **Philipp Keller**, Privatdozent.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. August 1924.)

Durch den Nachweis der Überempfindlichkeit gegenüber den verschiedensten Stoffen bei einem Teil der Fälle von Asthma wie von Hauterkrankungen (Urticaria, Psoriasis, „Ekzem") ist die alte Frage nach den Beziehungen zwischen Asthma und Ekzem wieder in Gang gekommen. Beide Erkrankungen gehören also *teilweise* zu den Überempfindlichkeitserkrankungen, d. h. sie werden durch ihre Überempfindlichkeit bestimmten Stoffen gegenüber mitbedingt, oder besser: ausgelöst. Aber je mehr im einzelnen Fall die Anzahl der geprüften Stoffe wuchs, desto mehr erkannte man, daß die Überempfindlichkeit nur in den wenigsten Fällen spezifisch gebunden zu sein pflegte, sondern daß sie polyvalent meist den verschiedensten Stoffen gegenüber gleichzeitig bestand. Einzelne, allerdings dann sehr eindrucksvolle, Fälle ausgenommen, wo wirklich eine streng spezifische Überempfindlichkeit vorlag und die Erkrankung selbst durch Vermeiden der schädlichen Substanz verschwand.

In der Mehrzahl der Fälle aber bleibt das Wesentliche die „allergische Konstitution" [*Kämmerer*[2])], die sich außer in ihrer Überempfindlichkeitsreaktion in vagotonischen Symptomen, Neigung zur Eosinophilie kundtut. Im selben Sinne sprechen *Storm van Leeuwen*, *Bien* und *Varekamp*[1, 2]) von einer „allergischen Disposition", gekennzeichnet durch eine Störung im Purinstoffwechsel, durch erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin, das Vorkommen einer hämoklasischen Krise, eines besonderen die glatte Muskulatur erregenden Giftes im Blut, eines verminderten Bindungsvermögens für Salicylsäure und am einfachsten nachweisbar durch intracutane Injektion eines Extraktes aus Schuppen menschlicher Haut, auf die sich eine bestimmte Hautreaktion unmittelbar einstellt.

Storm fand diese allergische Disposition hauptsächlich bei Asthmatikern, von denen über 90% gemeinsam auf Menschenhautschuppen-

extrakt reagierten, wenn sie auch im einzelnen auf ganz verschiedene sonstigen Extrakte Reaktionen zeigten. Normale zeigten dagegen diese Reaktion auf Menschenhautschuppenextrakt (kurz: Storm) nie.

Wir geben im folgenden unsere Untersuchungen wieder über das Vorkommen dieser Stormschen Reaktion bei den verschiedensten Hautkrankheiten.

Über die Technik muß zunächst kurz folgendes gesagt werden. Der Extrakt wird aus mit Äther gereinigten Kopfschuppen durch Auslaugen mit einer wässerigen Lösung gewonnen, die 0,5% Kochsalz und 0,4% Natriumbicarbonat enthält. Nach 1—2 Tagen wird die Mischung durch Berkefeldtfilter filtriert und zur Konservierung mit 0,5% Phenol versetzt [*Storm*[1])]. Da gelegentlich Stormextrakte auch für normale Personen toxisch sind, d. h. Hautreaktionen auslösen, werden diese unspezifischen Stoffe, die dialysierbar sein sollen [*Storm*[3])], mit Dialyse durch eine Kollodiummembran entfernt. Wir haben unsere selbst hergestellten Extrakte stets einer mehrtägigen Dialyse gegenüber reinem Lösungsmittel unterworfen. Als Mischungsverhältnis wird von *Storm*[1]) etwa 1 : 10 angegeben, d. h. wohl auf einen Teil gereinigte Schuppen 9 Teile Lösung. Da er aber noch mit verschiedenen Verdünnungen von dieser Ausgangslösung gearbeitet hat, so haben wir sofort unsere Ausgangslösung 1 proz. angesetzt, also 1 Teil Schuppen mit 100 Teilen Lösung ausgelaugt. Eine exakte quantitative Bestimmung des hypothetischen extrahierten Stoffes ist ja auch damit nicht zu erzielen und auch nicht angestrebt.

Die ersten Extrakte wurden uns von *Storm* selbst in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt*), unsere eigenen mit diesen im biologischen Versuch nach ihrer Wirkung verglichen. Die Ausführung der Reaktion besteht in einer intracutanen Injektion des Extraktes. Die Menge soll 0,05 ccm betragen. Wir haben die exakte Dosierung einer solch geringen Menge für nicht leicht gehalten, und uns mit der Setzung einer 4—5 mm großen Quaddel begnügt, der stets eine jedesmal gleich große Quaddel durch Injektion des reinen Lösungsmittels als Kontrolle beigefügt wurde. Ort der Injektion: meist Innenfläche der oberen Hälfte eines Unterarms. Nur bei den Reihenuntersuchungen mit verschiedenen Extrakten wurde die obere Hälfte des Rückens gewählt.

Die positive Reaktion ist gekennzeichnet durch ein Anwachsen der Stormquaddel auf den doppelten bis dreifachen Durchmesser im Laufe von 10—15 Minuten. Gelegentlich ist die positive Quaddel noch von einem zackigen erythematösen Hof umgeben. Mit etwa 20 Minuten beginnt sich die Quaddel zurückzubilden, nach 30 Minuten ist sie meist verschwunden.

Es handelt sich also um eine *Sofortreaktion*, wie sie bei Überempfindlichen nach Einverleibung von Pollenantigen, Tierschuppen, Nahrungsmittel- und Bakterienproteinen typisch ist (Literatur bei *Eskuchen*), aber auch allgemein bei Injektionen gewisser Seren wie von Ratten, Ziegen (*Biberstein* und *W. Jadassohn*) oder von Peptonlösungen aufzutreten pflegt.

Die Kontrollquaddel dagegen bildet sich im Laufe von 10 Min., ohne einen erythematösen Hof zu bekommen, stetig zurück. Ebenso verhält sich die negative Stormquaddel. Natürlich gibt es auch unklare Reaktionen. Wir haben aber immer, wo sich auch bei mehrmaligen In-

*) Wir verfehlen nicht, auch an dieser Stelle hierfür unseren Dank auszusprechen.

jektionen ein deutliches Anwachsen der Stormquaddel gegenüber der verschwindenden Kontrollquaddel beobachten ließ, die Reaktion als positiv bezeichnet. Wirklich fraglich sind nur die Fälle, wo auch die Kontrollen positive Sofortreaktionen zeitigen. Diese übrigens seltenen Ausfälle der Reaktion sind überhaupt nicht als negativ oder positiv zu entscheiden, sondern kommen für die Verwertung in irgendeinem Sinne nicht in Betracht.

Tabelle.

Nr.	Erkrankung	Storm ♂	Storm ♀	Storm + ♂	Storm + ♀	Gesamtzahl	Storm + %
1	Pyodermien	10	8	2	.	20	10
2	Scabies	25	11	3	.	39	8
3	Trichophytie	9	1	1	.	11	9
4	Alopecia areat.	.	3	.	.	3	0
5	Lues	17	20	1	3	41	10
6	Go.	20	30	4	3	57	12
7	Lupus	13	10	1	.	24	4
8	Erythematodes	2	.	.	.	2	0
9	Dermatitis	1	6	1	.	8	13
10	Ekzem	7	4	2	.	13	15
11	Seborrhoisches Ekzematoid	12	10	.	1	23	4
12	Exsudatives Ekzematoid	8	3	.	.	11	0
13	*Spät*exsudatives Ekzematoid	.	.	11	10	21	100
14	Neurodermie	2	3	.	.	5	0
15	Prurigo und Pruritus	4	.	1	.	5	20
16	Urticaria	1	1	.	.	2	0
17	Psoriasis	12	7	.	3	22	14
18	Acne	1	1	.	.	2	0
19	Lichen planus	2	.	.	.	2	0
20	Pemphigus	.	1	.	.	1	0
21	Mycosis fung.	2	.	.	.	2	0
22	Verbrennung	.	1	.	.	1	0
23	Heuschnupfen	.	1	1	.	2	50
24	o. B.	8	7	.	1	16	6
		156	128	28	21	333	14,7

Aus der Zusammenstellung ergibt sich also, daß bei 333 geprüften hautgesunden und hautkranken Personen durchschnittlich 14,7% positiven Storm zeigten: die Durchschnittszahl für die Hautgesunden (berechnet aus 5, 6, 24) aber ist etwa 10%. Bei einigen Hautkrankheiten, in denen wir auch über mehrere Fälle verfügten, ist dieser Prozentsatz, wie bei Psoriasis und Ekzem, etwas überschritten. Obgleich diese Befunde mit denen *Storms*[1]), dem freilich nur wenig Fälle von Ekzem und Psoriasis zur Verfügung standen, übereinstimmen, so möchten wir ihnen doch vorläufig weniger Beachtung schenken, besonders da

eine viel eindeutigere Häufung der Stormschen Reaktion bei einer bestimmten klinisch abgrenzbaren Hauterkrankung anzutreffen ist: bei dem „spätexsudativen Ekzematoid".

II.

Rost macht schon lange und zuletzt wiederum in seiner Diskussionsbemerkung zu den Ekzemreferaten auf dem Münchener Kongreß einen Unterschied zwischen seborrhoischen, exsudativen, skrofulösen, diabetischen und urikämischen Ekzematoiden, die er dem als „echten" Ekzem übrigbleibenden Teil als besondere Gruppen gegenüberstellt. Die Abgrenzung geschieht zunächst aus Gründen der klinischen Unterscheidbarkeit, aus Gründen der Prognose und der verschiedenen therapeutischen Beeinflußbarkeit, und schließlich im Bestreben nach einer vertieften ätiologischen Erkenntnis. Während dem diabetischen und urikämischen Ekzematoid eine bestimmte Stoffwechselstörung zugrunde liegt, gehören das seborrhoische, exsudative und skrofulöse Ekzematoid zu einem seborrhoischen, exsudativen, skrofulösen Symptomenkomplex (*Rost*: *Status seborrhoicus, exsudativus usw.*), dem wir natürlich immer weitere Einzelheiten anzugliedern vermögen, ohne damit vorläufig auf die Grundursachen zu reichen.

Unter der Benennung: *exsudatives Ekzematoid* faßt *Rost* die ekzemähnlichen Hauterscheinungen der Kleinkinder zusammen, die bei der *Czerny*schen exsudativen Diathese vorkommen. Von Hauterscheinungen sind das einmal beim Säugling der sog. *Gneis*, bestehend in den bekannten oberflächlichen, meist mit dicken Schuppen bedeckten Erosionen, auf dem Scheitel und am Hinterkopf, der sog. *Milchschorf*, der das Gesicht, Wangen, Stirn unter Aussparung des Mundes befällt, zunächst als mit dünnen, spröden Schuppen bedecktes Erythem, dann aber in höchster Ausbildung aus sehr stark juckenden, meist aufgekratzten Bläschengruppen auf infiltrierter, akut hyperämischer Basis bestehend. Als *dritte* Form sind bei dem etwas älteren Kind diese gleichen umschriebenen, mehr oder minder juckenden Herde auf dem ganzen Körper mit Bevorzugung der Gelenkbeugen und intertriginösen Stellen zu beobachten. Neben diesen ekzematösen Hauterscheinungen findet sich bei diesen Kindern häufig noch eine urticarielle, der Strofulus; ferner fällt die blasse Hautfarbe, das aufgeschwemmte Aussehen, die Eosinophilie auf. Beobachtet wird ferner eine große Neigung zu Asthma und Bronchitis; eine Abhängigkeit der Erkrankung von der Ernährung. Die Hauterscheinungen sind durch Röntgenstrahlen und ultraviolettes Licht, ferner durch geringe Atropingaben leicht beeinflußbar, neigen aber zu häufigen Rezidiven.

Diese Erscheinungen, die meistens in den ersten 3 Lebensjahren auftreten, verlieren sich nun darüber hinaus; aber bei einem Teil der

Kranken bleiben sie doch bestehen, wenn auch gelegentlich nur mit Unterbrechungen und in geringerem Grade, und zwar in Form von neurodermisch veränderten Hautstellen, die an den Handrücken, den Ellbeugen oder Kniekehlen lokalisiert sind, um dann meist mit der Pubertät in einer besonders heftigen Weise erneut aufzuflammen und sich auszudehnen. Die Frage nach dem Schicksal der exsudativen Säuglinge ist ja auch schon von *Moro* und *Kolb* gestellt worden, in der Nachuntersuchung aber nur auf Kinder von 4—11 Jahren erstreckt worden. Nach ihren Befunden heilten die meisten „Ekzeme" mit dem Ende des 1. oder in der Mitte des 2. Lebensjahres ab. In einer großen Zahl bleibt allerdings ein Strofulus zurück; Eiweißidiosynkrasie fand sich nur in 4,5%, Asthma in 2,3%. Die Familienanamnese war stets stark mitbelastet.

Über das weitere Schicksal dieser Exsudativen ist noch wenig bekannt; wenn auch gelegentlich kasuistisch Fälle von Hautleiden berichtet werden, in deren Anamnese zahlreiche Ausschläge im Kindesalter hervorgehoben werden.

Jedenfalls läßt sich in einigen, nicht in allen Fällen von exsudativer Diathese ein Hinüberreichen der Hauterscheinungen in das erwachsene Alter beobachten. Ebenso verhält es sich ja auch gelegentlich mit dem kindlichen Asthma dieser exsudativen Kinder (*Salge*).

Rost war nun zu der Überzeugung gekommen, daß die Personen, die ihren „Ausschlag" seit den Kinderjahren ununterbrochen hatten, ein bestimmtes klinisches Krankheitsbild aufwiesen, dessen Haupteigentümlichkeiten im wesentlichen folgende sind:

Befallen sind meist die Gelenkbeugen: Handgelenke, Ellbeugen, Kniekehlen, ferner Innenseite der Oberschenkel, Handrücken, seitliche und vordere Halsgegend; vom Gesicht die Wangen und *fast immer die Mundpartien*. Die Grundefflorescenz ist meist eine hautfarbene flache Papel, deren Mitte häufig zerkratzt ist. Diese Papeln stehen entweder in dichten Gruppen oder sie sind, wie in den Gelenkbeugen und an der Innenseite der Oberschenkel, konfluiert. Nässen ist sehr gering. Die Papeln sind lediglich mit einem Blutbörkchen bedeckt; eigentliche Bläschen sind kaum zu finden. Im allgemeinen zeigt sich die befallene Hautpartie mit der Zeit stark verdickt und nimmt eine grobe Felderung an. Vor allem ist das das charakteristische Bild, das in der Mundgegend zu finden ist. Die Oberlippe ist verdickt, zeigt grobe Furchen, die sich bis auf das Lippenrot erstrecken, obwohl keine Einrisse bis auf den Papillarkörper. Schuppenbildung und Rötung ist gering, ebenso Exsudation. Dasselbe Bild zeigt die Unterlippe (s. Abb. 1). Ähnlich sind gelegentlich die Augenlider verändert. Das Gesicht bekommt ein starres, maskenartiges Aussehen von eigentümlich grauweißer oder graugelber Farbe.

Das ist das gewöhnliche Bild der meist außerordentlich chronischen Erkrankung. Exacerbationen aber sind häufig. Sie bestehen einmal in dem Auftreten neuer Hautherde, die aber dann viel hyperämischer sind, in heftigem, quälendem Jucken, in Nässen der Herde in den Gelenkbeugen. Auf den Wangen zeigen sich dann eigentümliche Bilder, die ganz an das Ekzematoid der Säuglinge erinnern: gerötete, glänzende, wie gespannt, gefirnißt aussehende Haut, in der feine, netzförmig angeordnete, nässende Einrisse zu beobachten sind; starkes Jucken.

Dieses Krankheitsbild, das wir beschrieben haben und über dessen therapeutisch schlechte Beeinflußbarkeit noch zu reden sein wird, das in der Literatur meist unter *Neurodermie, Neurodermitis flexurarum, zum Teil mit Ekzematisation, callöses Ekzem* (*Unna*) beschrieben sein dürfte, wird von *Rost als „spätexsudatives Ekzematoid"* bezeichnet. Von der solitären Neurodermie (Lichen Vidal), etwa der der hinteren Haargrenze, der Innenfläche der Gesäßbacken oder einzelner Gelenkbeugen unterscheidet es sich vor allem durch die bedeutend größere Ausbreitung, die unschärfere Begrenzung, die stets vorhandenen versprengten Randpapeln, aber Übergänge mögen zwischen beiden Erkrankungen bestehen. Von unserem „echten" Ekzem ist es durch den Mangel von makroskopischen Bläschen und durch das Auftreten der mehr urticariellen Hautpapel, ferner durch die Lokalisation unterschieden.



Abb. 1.

Bei dem geschilderten Krankheitsbild, das wir hier zunächst weiter als *spätexsudatives Ekzematoid* bezeichnen wollen, wurde nun *in allen Fällen die Stormsche Reaktion* und meistens auffallend *stark positiv gefunden*. Da uns daran lag, außer der durch den Storm nachweisbaren allergischen Disposition noch vielleicht eine besondere Überempfindlichkeit gegen *bestimmte* Nahrungsmittel aufzudecken, wurde ein großer Teil dieser Kranken auch noch mit besonderen Extrakten geprüft. Diese Extrakte waren meist wässerige Lösungen

(0,5% NaCl, 0,3% $NaHCO_3$, 0,4% Phenol), die 1—2 Tage im Verhältnis von 9 : 1 über den zerkleinerten Nahrungsmitteln gestanden hatten und dann mit Berkefeldt filtriert waren. Nur die Tierschuppenextrakte waren im Verhältnis von 100 : 1 zubereitet worden.

Von den einzelnen Fällen, die also *alle stormpositiv* sind, ist weiterhin noch kurz zu bemerken:

1. E. Bre., ♀ 26jähr. Seit dem 6. Lebensjahr hautkrank. Damals lediglich im Winter Erscheinungen in den Ellbeugen und am Hals. Seit der Pubertät Verschlimmerung und Persistenz. Exacerbation vor den Menses. Befallen: Gesicht, Hals seitlich, Ellbeugen. *Gesicht typisch*: Oberlippe grob gefeldert, ebenso Unterlippe, Nasolabialfalten. Vereinzelte sehr wenig gerötete flache Papeln.

2. E. Ba. ♀, 24jähr. Bis zum 15. Lebensjahr Gelenkbeugen hautkrank. Neuer Beginn mit 20. Lebensjahr. Neurodermische Herde in wechselnder Ausbreitung: Innenseite der Oberschenkel, Ellbeugen, Kniekehlen, Hals. Oberlippe gefeldert. *Asthma bei Ortswechsel.* In Arosa Besserung. Ständig Schnupfen. Eosinophilie. *Hautprüfung*: Hafer, Weizen, Huhnfedern, Pferdeschuppen, Storm +; Schweine-, Rind-, Kalbfleisch, Eiweiß, Eigelb, Kartoffel, Gansfedern —.

3. K. Fi. ♂, 21jähr. Als Kind hautkrank an Gelenkbeugen, Hals. Seit 1 Jahr stark juckende Affektion an Gesicht und Kniekehlen. Wangen: netzförmig befallen. *Asthma. Hautprüfung*: Huhn-, Gansfedern, Pferdeschuppen, Storm +; Schweine-, Kalb-, Rindfleisch, Eiweiß, Eigelb, Weizen, Kartoffel, Hafer —.

4. A. Hi. ♂, 24jähr. Als Kind nicht hautkrank. Jetzt seit 4 Jahren dauernd. Verschlimmerung im Winter. Befallen: Nacken, Gelenkbeugen, Handrücken; Gesicht typisch gefältelt.

5. P. Hu. ♂ 20jähr. Seit Kind rezidivierend hautkrank. Wangen: netzförmig befallen. Innenseite Oberschenkel: disseminierte und konfluierte Papeln.

6. H. Hü. ♀ 25jähr. Als 3jähriges Kind vorübergehend Ausschlag in den Gelenkbeugen. Jetzt seit 3—4 Jahren. Befallen: Unterarm, Mundgegend, Halsseiten. *Schwester leidet an Asthma.*

7. Dr. J. ♂ 25jähr. Seit langem rezidivierend hautkrank. Befallen: Wange netzförmig; aufgekratzte Papeln Ellbeuge, Unterarm. *Auftreten bei Ortswechsel.*

8. G. Ki. ♂ 19jähr. Als Kind viel Ausschläge. Jetzt seit 1 Jahr. Gesicht infiltriert; Innenseite der Oberschenkel, Beugeseite Unterarm befallen. Bronchitis. *Hautprüfung*: Schweine-, Rind-, Kalbfleisch, Eiweiß, Eigelb, Huhn-, Gansfedern, Pferdeschuppen, Storm stark +; Kartoffel, Weizen, Hafer schwach +.

9. W. Mö. ♂ 48jähr. Als Kind nichts. *Beruf*: *Maler.* Jetzt seit 10 Jahren, mit 4jähriger Pause während des Felddienstes. Befallen: Gelenkbeugen, Hände, Gesicht. Neurodermische Affektionen mit Exacerbationen. *Hautprüfung*: Federn und Tierschuppen +; alle Nahrungsmittel —.

10. Fr. Oschw. ♂ 24jähr. Hautkrank seit Jahren. Wangen netzförmig. Unterarme: zerkratzte Papeln.

11. Kl. Rei. ♀ 30jähr. Als Kind Gelenke hautkrank. Jetzt seit 10 Jahren. Befallen: Gesicht, Gelenkbeugen, Handrücken. Salbenüberempfindlich. *Eigenuß scheint zu provozieren. Asthma. Großmutter* väterlicherseits *Ekzem. Vater*: *Heuschnupfen. Eigenes Kind*: *starker Milchschorf. Hautprüfung*: Eiweiß überaus stark +; Kalbfleisch, Hafer, Huhnfedern, Pferdeschuppen, Storm +; Kartoffel, Begonie, Hundehaare —.

12. J. Sa., ♀ 20jähr. Wiederholt Ausschläge. Mundpartie typisch infiltriert. Unterarme Papeln. *Hautprüfung*: alle Fleischarten, Eigelb, alle Tierfedern und Schuppen, Primel +; Eiweiß, Kartoffel, Hafer, Weizen —.

13. G. Teu., ♂ 26jähr. Seit Kindheit rezidivierend hautkrank. Befallen: Oberschenkel, Gesicht, Hals, Arme. Aufgekratzte hautfarbene Papeln z. T. konfluiert. *Ortswechsel wirkt ein*, zu Hause schlechteres Befinden. Eosinophilie. *Hautprüfung*: alle Fleischarten, Eigelb, Kartoffel, Tierschuppen +; Weizen, Hafer —.

14. A. Wa., ♂ 30jähr. Seit 14 Jahren krank. Wangen und Ellbeugen befallen mit excoriierten Hautpapeln. Salbenüberempfindlich.

15. H. Gi., ♀ 25jähr. Als Kind oft hautkrank. Jetzt seit 8 Jahren rezidivierend. *Exacerbation kurz vor den Menses. Während einer Gravidität völlig frei.* Befallen meist Hals, Ellbeugen, Gesicht: stark juckende z. T. konfluierte Papeln. *Hautprüfung*: Weizen, Erdbeeren, Tierschuppen +; Fleisch, Fisch, Ei, Begonie —.

16. M. Ri., ♀ 11jähr. Seit dem 4. Lebensjahr Ausschläge in Gelenkbeugen. Seit 2 Jahren Hals und Gesicht befallen. Lippen rissig. *Hautprüfung*: Tierschuppen +; Nahrungsmittel —. Menses noch nicht vorhanden.

17. E. Pf., ♂ 22jähr. Das zweite Lebensjahr lang Ausschlag. Seit 1 Jahr befallen: Gesicht, Gelenkbeugen. *Beruf*: *Bäcker*. Berührung von Weizen macht juckende Bläschen. Schnupfen und Niesen bei Mehlstaub. Keine Eosinophilie. *Hautprüfung*: Hafer, Weizen sehr stark +; Fleischarten, Kartoffeln, Tierschuppen und Federn +; Ei, Primeln, Begonien —.

18. E. Hei., ♀ 28jähr. Als Kind viel Ausschlag. Jetzt seit 6 Jahren neurodermieartige Herde an Hals und Augendeckel. *Hautprüfung*: alle Fleischarten, Tierschuppen. Eiweiß, Hafer +; Kartoffel, Weizen, Eigelb —.

19. G. Ei., ♀ 31jähr. Als Kind Kniekehlen hautkrank. Jetzt seit Jahren Hände befallen. Salbenüberempfindlich. *Asthma* durch Pferde- und Ziegenstaub. *Hautprüfung*: alle Schuppenextrakte und Weizen sehr stark +; sonstige Nahrungsmittel schwach +.

20. M. Le., ♀ 38jähr. Beginn in der frühen Kindheit. Als Schulkind Gelenkbeugen befallen. *Jetzt mit den Menses Verschlimmerung.* Befallen: Handrücken, Gesicht. Mundpartien typisch infiltriert. *Hautprüfung*: Ei, Fisch, Weizen, Hafer, Tierschuppen +; Fleisch, Kartoffel —.

21. A. Se., ♂ 21jähr. Als Kind bereits hautkrank. Jetzt Gesicht, Hals, Gelenkbeugen infiltriert, zerkratzt. Eosinophilie. *Hautprüfung*: Schuppenextrakt +, Nahrungsmittel —.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß von den vorstehenden 21 Fällen 15 angeben, bereits in der Kindheit vielfach an Ausschlägen gelitten zu haben, 8mal werden ausdrücklich die Gelenkbeugen als befallen bezeichnet. Nur 2mal (Nr. 4, 9) wird eine besondere Neigung zu Hautkrankheiten im Kindesalter bestritten. Aber der Fall 9 fällt überhaupt aus der Reihe der übrigen etwas heraus, wenn auch nicht klinisch und etwa durch den mangelnden Nachweis der allergischen Disposition, nur ist hier diese zweifellos noch in Abhängigkeit von seinem Beruf, sie bedarf — ein Punkt, auf den zurückzukommen sein wird — noch *besonderer Umstände (Faktoren) zu ihrer Manifestation.* Diese sind hier vielleicht durch eine Art „Sensibilisierung", etwa durch Terpentin, gegeben. Insofern aber können wir in diesen Eigentümlichkeiten mit Sicherheit noch keine Abgrenzungsmerkmale sehen — insbesondere da wir jetzt die Diagnose spätexsudatives Ekzematoid aus dem klinischen Bild stellen — als auch bei anderen unserer Fälle besondere Umstände die Manifestationen der Diathese auslösen oder zumindest fördern.

Das sind natürlich *einmal die Allergene selbst*, gegen die wir ja eine Überempfindlichkeit durch die Hautreaktion nachweisen können. In 1 Fall (Nr. 19) wird durch Pferde- oder Ziegenstaub Asthma und Ekzematoid provoziert, in 1 Fall (Nr. 11) das Ekzematoid durch Eiweiß; dementsprechend war die betreffende Hautreaktion auch auffallend stark. Im übrigen aber zeigten unsere ausgiebigen Hautprüfungen mit verschiedenen Allergenen, die wir 14 mal ausführen konnten, daß *stets eine Überempfindlichkeit gegen mehrere Extrakte* bestand, 4 mal (Nr. 3, 9, 16, 21) freilich nur gegen die verschiedenen Schuppenextrakte. Diese Polyvalenz wird ja auch bei Asthma beobachtet (*Róth*). In Übereinstimmung mit den Untersuchungen *Storms* ferner war die Reaktion gegen Menschenschuppenextrakt stets positiv, aber auch die gegen unseren Pferdeschuppenextrakt, wenn irgendwelche sonstigen im übrigen verschiedenen Extrakte Reaktionen zeigten. Daß die Stormsche Reaktion etwa lediglich eine lymphagogische Reaktion darstellte (*Gröer-Hecht*), ist nicht der Fall; ein ausschließliches Lymphagogon wie das Morphin macht nachweislich zwischen Allergikern und Nichtallergikern keinen Unterschied wie der Stormsche Extrakt.

Prävalierend oder *dominierend* waren einige Male einzelne Stoffe, so bei dem Bäcker (Nr. 17) Haferflocken und Weizen, bei Nr. 11 Eiweiß und bei Nr. 19 Pferdeschuppen, stets aber war — was uns die Aussichten einer Enthaltungstherapie als so wenig versprechend erscheinen ließ — noch eine Menge sonstiger Stoffe als Allergene nachweisbar, die man unmöglich alle aus der Nahrung oder der Umgebung hätte entfernen können.

Selbst *Wasser und Seife* war für die meisten dieser Fälle äußerst schädlich. 3 mal bestand außerdem ausgesprochene *Salbenüberempfindlichkeit*.

Weitere Umstände, die wenigstens die Stärke der Manifestationen beeinflußten, schienen *inkretorische Vorgänge* oder damit verbundene Änderungen des vegetativen Systems zu sein: in 3 Fällen wurden *periodische Verschlimmerungen*, die *mit den Menses* einhergingen, festgestellt; dabei waren 1 mal *während einer Gravidität die allergischen Hauterscheinungen* völlig *verschwunden*. Ähnliches kennen wir ja auch aus einem von *Jadassohn* mitgeteilten Fall von Früchteurticaria, der ebenfalls während der Gravidität keine Erscheinungen zeigte.

In weiteren 3 Fällen war ein *Ortswechsel* von Bedeutung. Analoge klimatische Beeinflussungen sind ja auch bei dem Asthma bekannt. In einer neueren Arbeit sind *Storm van Leeuwen*, *Varekamp* und *Bien*[4]) diesen Beziehungen experimentell nachgegangen. 3 holländische allergische Asthmatiker verloren ihre Anfälle, sobald sie in Davos und St. Moritz waren, um sie nach ihrer Heimkehr zunächst um so heftiger wiederzubekommen. Die Autoren sehen die Ursache hierfür in dem

Mangel an Reizstoffen (Schimmelpilze, Hefen, Pollen) in der Luft der asthmafreien Orte, besonders da auch Extrakte aus dem dortigen Bodenstaub eine quantitativ viel geringere Hautreaktion bei ihren Allergischen hervorrief. Durch typische Allergene ließen sich hingegen auch an diesen Orten künstlich Asthmakrisen provozieren.

Hier wird also die Höhenlage in ihrem günstigen Einfluß auf Allergiker geschildert, den *Rost* ebenso überzeugend bei 2 Knaben mit exsudativem Ekzematoid gesehen hat, die auf seinen Rat vom Rheinland nach St. Moritz reisten, dort ihr Hautleiden verloren, aber auf ihrer Heimreise bereits in Basel wieder einen Ausbruch ihrer Erkrankung zeigten.

Bei unseren 3 Fällen handelte es sich nun nur in einem um eine deutliche Besserung in einem Höhenkurort (Arosa 1800 m); dieselbe Patientin (Nr. 2) zeigte aber bei *jeder* Ortsveränderung, auch z. B. bei einem Besuch des Feldberges im Schwarzwald zunächst einmal eine Verschlimmerung, sowohl ihres Asthmas wie ihres Hautleidens. Ebenso Fall 7, der jedesmal bei seiner Ankunft in Breslau sofort erkrankte, während er in Freiburg verhältnismäßig frei blieb, und Fall 13, der sich auf einer Reise besser befand und zu Hause wieder eine bedeutende Verschlimmerung erfuhr.

Wahrscheinlich gibt es also außer der von *Storm* gehegten Vermutung einer einheitlichen allergenen Substanz, die in niedrigen Gegenden die Luft erfüllt und sich auf Tierfelle, auf die menschliche Haut, auf Nahrungsmittel niederschlägt, und die in Höhenluft fehlt, noch andere Möglichkeiten zur Erklärung eines günstigen oder schädlichen Einflusses eines Ortswechsels auf die Manifestationen einer allergischen Diathese: einmal kann der Patient auf der Reise von gewissen schädlichen, spezifischen oder dominierenden Einflüssen seiner engeren Heimat entlastet, eine allgemeine Resistenzvermehrung zurückgewinnen, so daß er nicht mehr durch geringe „Nebeneinflüsse" zur Manifestation seiner Allergie gezwungen wird: der Grad seiner Sensibilisierung wird herabgesetzt; diese Erklärung kommt für die Fälle in Frage, die auf einer Reise, gleichgültig wohin, Erleichterung verspüren.

Bei anderen aber scheint jeder Ortswechsel zunächst einmal *provozierend* zu wirken; hier ist als wahrscheinlich anzusehen, daß jeder längere Aufenthalt den Kranken „desensibilisiert", daß er sich also mit der Zeit an die Summe der lokalen Schädlichkeiten gewöhnt, um an einem neuen Ort von der dort etwas anders gearteten Reizumgebung überrascht zu werden.

Jedenfalls sind diese mannigfachen klimatischen Verhältnisse, die wir nicht fassen und nicht ausschalten können, noch eine schwere Behinderung bei der therapeutischen Beeinflussung der allergischen Manifestationserscheinungen.

An *Asthma* litten 4 unserer Patienten, aber nur gelegentlich und nicht in sehr starkem Grade; Asthma oder Heuschnupfen waren außerdem 2 mal in der Familie vorhanden. Es besteht also auch bei unseren Fällen in Übereinstimmung mit den Bemerkungen von *Bloch*[2]) kein

besonders auffälliges Zusammentreffen beider Krankheiten. Entsprechend trifft man in Statistiken über Asthmatiker ebenfalls keine ausnehmend hohe Anzahl von Hautkrankheiten: *Kämmerer*[1]) fand bei 108 Fällen von Asthma 6,5% Ekzem und 9% Hautjucken (außerdem noch 5% Furunkel und 1% Psoriasis).

Hier beginnt das Problem nach den Beziehungen zwischen Asthma und Ekzematoid ein neues Gesicht anzunehmen, nämlich in dem Sinne, warum diese beiden Erkrankungen so verhältnismäßig selten zusammentreffen, obwohl sie, wie die von uns verwandte Reaktion noch deutlicher zu erkennen gibt, auf dem gemeinschaftlichen Boden der allergischen Diathese erwachsen. Die Fragestellung nach der Vertretbarkeit innerer Leiden durch Hautaffektionen und umgekehrt nach der Möglichkeit des Zurückschlagens bei Vertreiben eines Hautleidens ist alt. Natürlich haben wir die Theorien von den „Schärfen des Blutes", die mit den Hautleiden heraus müßten, energisch abzulehnen gelernt (s. z. B. *Schäffer*) und aus diesem Grunde mit *Hebra* keine Furcht, eine Hautkrankheit so schnell wie möglich zu heilen. Und unzweifelhaft hatte die rücksichtslose Ablehnung der Metastasenlehre als eines die fortschreitende Erkenntnis verbarrikadierenden Schlagworts, das eine nebelhafte Verallgemeinerung erfahren hatte, seine volle Berechtigung, und die einschlägigen kasuistischen Mitteilungen solcher Metastasierungen, die man z. B. bei *Rayer*, *Fuchs* u. a. nachlesen kann, gewinnen auch heute unter neuen Gesichtspunkten kein neues Interesse. Dennoch wird heute die Möglichkeit eines günstigen Einflusses einer auf der Haut sich abspielenden Krankheitsreaktion auf den kranken Organismus von unseren bedeutendsten Autoren wieder angenommen und es ist nur zu hoffen, daß hier nicht wieder vielleicht allzu lebendig und eindrucksvoll geprägte Bezeichnungen wie z. B. *Esophylaxie* dazu verleiten, die heterogensten Erscheinungen ungeprüft zu vermengen und das, was ja mehr eine vorläufige Gruppenbezeichnung für bereits durchforschte Tatsachen sein soll, auch bereits als Erklärung für noch ganz dunkle hinzunehmen.

In unseren Fällen jedenfalls haben wir nun solche Metastasierungen durch die Therapie unterdrückter allergischer Hautmanifestationen nicht beobachtet, ein Hinweis auf die unzweifelhafte Seltenheit dieser Beziehungen, die solche Fälle wohl immer zu den Kuriositäten stempelt. Daß sie aber vorkommen mögen, lehrt ein Fall, den *Pasteur*, *Valliez-Radot* und *Haguenau* in der Soc. méd. des hôpitaux Juni 1924 vorstellten, der seit 3 Jahren so regelmäßig abwechselnd Asthma und Ekzem bekommt, daß er jetzt sein Ekzem pflegt, um sein Asthma zu vermeiden. Für die Art freilich dieser so weitgehenden gegenseitigen Beeinflussung fehlt vorläufig jede auch nur etwas gestützte Erklärung.

Die Fälle von Koinzidenz von Asthma und der von uns geschilderten Hautkrankheiten sind also selten; um so bewunderungswürdiger ist es nun, daß *Sabouraud*, wie aus dem Band der *Entretiens dermatologiques* hervorgeht, der 1913 erschienen ist, aber uns leider erst jetzt zu Gesicht kam, aus solch wenigen Fällen von Zusammentreffen von Asthma und einer ganz bestimmten Hauterkrankung den klinischen Krankheitstyp seines „*Prurigoasthma der Erwachsenen*" aufstellt, dessen Hauterscheinungen auch in den Einzelheiten mit dem von uns geschilderten „spätexsudativen Ekzematoid" weitgehend übereinstimmen. Er hat zwar nur gelegentlich die Entwicklung aus Hauterkrankungen des Kindesalters gesehen (näheres darüber soll später noch gesagt werden), aber er spricht von großen Herden in den Ellbeugen, an der Außenseite der Unterarme, am Hals und im Gesicht, auf Stirn und um den Mund, wo die Haut verdickt ist, häufiger lichenifiziert als ekzematisiert. Er hebt die aschgraue Verfärbung der befallenen Hautpartien hervor, die mit groben Runzeln durchsetzt dem Gesicht — und meist handelt es sich um junge Leute — ein vorzeitig gealtertes Aussehen verleihen.

Wir können uns der meisterhaften Schilderung, die auch alles, was wir an diesen Fällen gesehen zu haben glauben, umfaßt, nur anschließen.*)

Im Gegensatz zu seinen Beobachtungen waren bei unseren Fällen die Frauen nicht häufiger befallen. Im Gegensatz ferner litten unsere Patienten nur gelegentlich an Asthma. *Durch den Nachweis der Stormschen Reaktion* aber *ließ sich* bei unseren Untersuchungen, die ja von ganz anderen Gesichtspunkten als denjenigen *Sabourauds* ausgingen, *zeigen, daß auch die asthmafreien Allergiker gewöhnlich denselben klinischen Krankheitstyp*, wie ihn *Sabouraud* geschildert hat, *aufweisen*.

III.

Als „*Prurigoasthma der Kinder*" beschreibt *Sabouraud* eine Affektion, die nach ihm häufiger vorkommt als die entsprechende der Erwachsenen.

An Hauterscheinungen findet er hier 3 Typen:

1. allgemeine auf den ganzen Körper verbreitete zerkratzte Prurigoknötchen;

2. daneben an den Gelenkbeugen ekzematisierte, d. h. etwas erhabene, feuchte, oft schuppenbedeckte rautenförmige Herde;

3. oder an den Gelenkbeugen und an Stirn, Wangen, Hals, Vorderarmen lichenifizierte trockene oder zerkratzte Herde.

Alle diese Erscheinungen sind stark juckend. Gleichzeitig bestehen nokturne Asthmakrisen. Exacerbationen des ganzen Zustandes finden

*) Auch von anderen Autoren ist das vorliegende Krankheitsbild schon gezeichnet und auch bei Asthma beobachtet worden, so u. a. von *Jadassohn* (Deutsche Praxis, XII, 1902 u. 1903) und von *Bayet* (Revue Pratique III, 1904).

im Winter statt. Besonders befallen sind Kinder vom 3. bis 6. Lebensjahr, mit 10 Jahren beginnt die Krankheit sich zu mindern, um bis zum 15. erloschen zu sein.

Das sind aber *teilweise die* Hauterscheinungen, die *Czerny* der exsudativen Diathese zurechnet und die von *Feer* als sekundäre Manifestationen der exsudativen Diathese den primären, nicht juckenden: Milchschorf und Gneis gegenübergestellt werden. Nach *Epstein-Neuland* gehören diese Erscheinungen, wenigstens wenn sie symmetrisch auftreten, dagegen nicht mehr zur exsudativen Diathese, sondern der neuropathischen an. Da sich diese Autoren in einem dermatologischen Feingefühl nicht dazu verstehen konnten, die vorliegenden Hauterscheinungen, die morphologisch nicht einheitlicher Natur zu sein pflegen, mit dem Namen Ekzem zu belegen, sprechen sie lieber indifferent von einer „*neurogenen Dermatose*".

Wie dem nun auch sei, welcher abgrenzbaren Diathese diese Erscheinungen nun auch endgültig von autoritativ-pädiatrischer Seite zugeordnet werden mögen, alle Autoren betonen ebenfalls das Vorkommen von Asthma gerade bei dieser Hauterkrankung; es fragt sich nun, ob tatsächlich diese Erscheinungen Vorstadien der allergischen Erkrankungen der Erwachsenen sind oder nicht.

Sabouraud läßt nur in Ausnahmefällen sein Prurigoasthma der Erwachsenen von Erscheinungen im Kindesalter vorangegangen sein; meist beginnt nach ihm die Krankheit der Erwachsenen bei einem Individuum von 15 Jahren, das sie vorher niemals gezeigt hat.

Es war nun interessant, die Ergebnisse der Stormschen Prüfung zur Entscheidung dieser Fragen heranzuziehen.

Bei Hauterscheinungen und Asthma exsudativer Kinder hat *de Vries Robles* bereits die Stormsche Reaktion verwendet, und bei Hauterscheinungen an 19 Fällen nur 2mal, bei 17 Asthmafällen nur 10mal ausgesprochen positive Reaktionen beobachtet. Unterschiede in der Stärke der Reaktionsansprechbarkeit fand er nicht für Kinder unter und über einem Lebensjahr. Er schließt aus diesen Ergebnissen, daß die Stormsche Reaktion kein spezifisches Diagnosticum ist für Kinderasthma und, wir können hinzufügen, für exsudative Hauterscheinungen.

Auch *wir haben*, allerdings nur *bei 11 Kindern, die an exsudativen Ekzematoiden litten, nie eine ausgesprochene Stormsche Reaktion gesehen.* Darunter waren Kinder aller Lebensalter; auffällig war besonders ein Mädchen von 13 Jahren, das seit seiner Geburt an Ekzem im Gesicht und an der Dorsalseite der Hände litt und die einen negativen Storm zeigte; der Vater, Asthmatiker ohne Hauterkrankung, hatte eine positive Reaktion und bekam nach der Injektion heftige Asthmaanfälle.

Die Stormsche Reaktion scheint also aus irgendwelchen Gründen bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet zu sein, die allgemeine allergische Diathese, wenn wir sie auch hier als Grundlage der Haut- und Asthmaerkrankung voraussetzen dürfen, nachzuweisen. Der jüngste positiv reagierende Fall unserer Tabelle der Spätexsudativen war, wie wir mitteilten, 11 Jahre. Wir hätten ihn natürlich auch hier einordnen können, das allgemeine Resultat wäre dadurch nicht verändert worden; die genauen Grenzen, wann die Stormsche Reaktion definitiv positiv bei Allergischen zu werden beginnt, liegt anscheinend nicht fest, sondern wird um das 11. bis 15. Jahr festzusetzen sein; diese Frage genauer zu entscheiden, fehlte es uns bisher an geeignetem Krankenmaterial. Jüngere Kinder reagieren jedenfalls so gut wie gar nicht auf Stormschen Extrakt.

Aber solche geringgradige Reaktionsfähigkeit insbesondere der Säuglingshaut sind auch anderweitig (z. B. auf Toxine) bekannt und haben z. B. *Biberstein* und *Oschinsky* veranlaßt, bei ihrer Prüfung der Empfindlichkeit menschlicher Haut gegen Tierseren die Säuglingshaut ganz auszuschalten. In ähnlicher Weise sind auch vielleicht die negativen Befunde von *Noeggerath-Reichle* zu verstehen, die bei 13 exsudativen Säuglingen nie, bei 5 Asthmakindern 1 mal eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen 16—19 verschiedene Nahrungsmittel fanden. Diese beiden Autoren sind deshalb auch geneigt, die Ergebnisse amerikanischer Autoren, die bei einem großen Prozentsatz ekzemkranker Säuglinge positive Reaktionen mit Ei oder Milch fanden, zu bezweifeln; sie glauben, daß vielleicht allzu viele nicht ausgesprochene Reaktionen mit einbezogen worden sind.

Demnach sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen bei Kindern auf Stormempfindlichkeit auch wohl *nicht in irgendeinem Sinne zur Entscheidung der Frage, ob das spätexsudative Ekzematoid tatsächlich eine Späterscheinung der exsudativen Diathese ist, zu verwerten.* Wir haben ja auch gesehen, daß die Abgrenzung der Diathesen des Kindesalters und die Zugehörigkeit der einzelnen Manifestationen noch nicht derart entschieden ist, daß wir mit Sicherheit die pädiatrischen Ergebnisse übernehmen könnten.

Unbestreitbar ist nur, *daß* im Gegensatz zu *Sabouraud bei unseren Fällen überwiegend* (15 von 21 Fällen) *ein häufiges Vorkommen von Hauterkrankungen im Kindesalter zu beobachten war, von Hauterkrankungen, die ihrer Art nach* von den Pädiatern *nur zu den exsudativen oder auch neurogenen Dermatosen gezählt werden müßten.*

Aus diesen Gründen darf die Bezeichnung „spätexsudatives Ekzematoid" für ein klinisch ganz bestimmtes Krankheitsbild, das in der Regel mit Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut insbesondere gegen Stormschen Extrakt verbunden ist, und wenn mit Asthma vergesell-

schaftet, dem Prurigoasthma *Sabourauds* entspricht, beibehalten werden; da es aber um Benennungen nicht zu tun ist, könnte auch die indifferentere Bezeichnung eines „*allergischen Ekzematoids*“ verwendet werden. Ekzematoid im Gegensatz zu Ekzem, das selbstverständlich gelegentlich allergischer Natur sein kann [*Bloch*[1])], aber in dem von diesem Autor gebrauchten Sinne wohl klinisch nicht unserem oben geschilderten Krankheitsbild entspricht oder sicher nicht allein entspricht.

IV.

Es bleiben noch wenige Worte zu sagen über unsere durchschnittlich 10% umfassenden gelegentlichen positiven Stormschen Reaktionen bei Fällen, die nicht dem „spätexsudativen Ekzematoid“ angehörten und keine sonstigen Manifestationen einer allergischen Diathese zeigten. Teilweise gehören diese Fälle, bei denen übrigens die Reaktionen auch nicht immer sehr stark waren, sicher zu den „virtuellen Allergikern“, die den „virtuellen Ekzematikern“ *Blochs* entsprechen dürften. Bei einigen von ihnen konnten wir zudem in der Vorgeschichte oder in der Familienanamnese Asthma oder exsudative Erscheinungen feststellen.

Eine Reihe Kontrollen, die wir an Gesunden vornehmen konnten, zeigten tatsächlich in Übereinstimmung mit den Angaben *Storms*, daß bei negativem *Storm* auch meistens *keine Überempfindlichkeit gegen andere Extrakte* besteht, seltene Fälle ausgenommen; daß also demnach die Verwendung des Stormschen Extraktes schnell und einfach meist genügt, den Nachweis der allergischen Diathese, die meistens derart polyvalenter Natur ist, daß sie fast einen unspezifischen Charakter annimmt, zu erbringen.

Der therapeutische Wert dieser Erkenntnis des Vorhandenseins der Allergie scheint uns vorläufig noch nicht sehr groß; denn einmal, worauf auch *Noeggerath-Reichle* hinweisen, beweist Hautempfindlichkeit gegen eine bestimmte Substanz noch nicht, daß diese Substanz nun auch ein Auslösungsfaktor der Krankheitserscheinungen ist; zweitens schaltet mangelnde Hautempfindlichkeit mit Sicherheit einen bestimmten Auslösungsfaktor noch nicht aus; und schließlich scheinen uns bei ausgesprochen polyvalenter Empfindlichkeit die bekannten und noch mehr die unbekannten Reizstoffe so zahlreich und kaum vermeidlich, daß ihre Ausschaltung uns nur bei äußerster Strenge (Isolierung, Bettruhe, einseitige Diät) möglich erscheint. Desensibilisierungsversuche haben uns bisher nur wenig Erfolg gebracht; eklatant, aber vorübergehend, ist gerade bei den Formen des „spätexsudativen Ekzematoids“ der Erfolg der Röntgenbestrahlung.

Literatur.

Biberstein-W. Jadassohn, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 21. — *Biberstein-Oschinsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**. 1923. — *Bloch*[1]), Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**; — *Bloch*[2]), Zeitschr. f. klin. Med. **99**. 1924. — *De Vries Robles*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 30. — *Epstein-Neuland*, Jahrb. f. Kinderheilk. **93**. 1920. — *Eskuchen*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 9. — *Feer*, Lehrbuch. Jena 1919. — *Fuchs*, Lehrbuch. Göttingen 1840. — *Hebra*, Lehrbuch. Erlangen 1860. — *Jadassohn*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 36. — *Kämmerer*[1]), Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 15. — *Kämmerer*[2]), Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 15. — *Moro-Kolb*, Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. 1911. — *Noeggerath-Reichle*, Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. **24**. — *Pasteur*, *Valliez-Radot*, *Haguenau*, Paris méd. 1924, Nr. 20. — *Rayer*, Lehrbuch (Deutsch), Berlin 1837. — *Rost*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**. 1924. — *Róth*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 30. — *Sabouraud*, Entretiens dermatologiques. Paris 1913. — *Salge*, Lehrbuch, 3. 1912. — *Schäffer*, Therapie, 4. Berlin 1919. — *Storm van Leeuwen, Bien, Varekamp*[1]), Münch. med. Wochenchr. 1922, Nr. 49. — *Storm van Leeuwen, Bien, Varekamp*[2]), Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **37**. 1923. — *Storm van Leeuwen, Bien, Varekamp*[3]), Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 19. — *Storm van Leeuwen, Bien, Varekamp*[4]), Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 13. — (*Unna*) *Polzin*, Dermatol. Zeitschr. **34**.

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien. — Vorstand: weil. Hofrat Prof. Dr. *R. Paltauf*.)

Beiträge zur experimentellen Physiologie des männlichen Genitales.

II. Mitteilung:

Über Reflexe von verschiedenen Organen auf das männliche Genitale.

Von

Alfred Perutz und **Konrad Merdler.**

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1924.)

In weiterer Verfolgung unserer Beobachtung, daß der Samenstrang des Hundes auf beginnende Erstickung des Tieres mit starker Tonussteigerung und vermehrter Rhythmik reagiert, gingen wir daran, die reflektorische Beeinflußbarkeit des männlichen Genitales zu untersuchen.

Diese Frage lag um so näher, als ja die aphrodisiastische Wirkung von Moschus und Castoreum usw. kaum anders als reflektorisch bedingt erklärt werden kann. Ebenso dürfte die Spermatorrhöe neben einer mechanischen auch noch eine reflektorische Komponente sicherlich haben. Ferner ist die von *Porosz* beschriebene Epididymitis sympathica und die Epididymitis erotica *Waelsch* auf lokale reflektorische Erregungszustände des Sympathicus zurückzuführen.

Am Uterus sind Reflexe von verschiedenen Organen in der Physiologie und Pathologie hinlänglich bekannt, so der Brustdrüsenreflex, die reflektorischen Beziehungen zwischen Uterus und Magen-Darmkanal, der Zusammenhang zwischen Nase und weibliches Genitale usw.

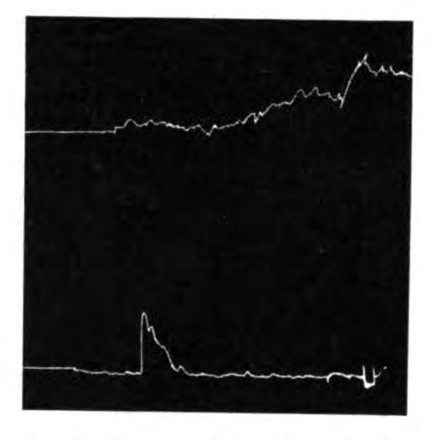
Über diese Reflexe ist von *Kehrer* für das weibliche Genitale in ausgedehnten, experimentellen Untersuchungen gearbeitet worden. Wir gingen daran, diese reflektorischen Vorgänge beim männlichen Genitale zu studieren.

Methodik: Als Versuchstiere verwendeten wir männliche Hunde und Meerschweinchen, als Organe Samenleiter und Samenblase. Die Technik der Untersuchung war beim Hund die in einer früheren Mitteilung beschriebene Untersuchung des Organs in situ mit Registrierung der Samenleiterbewegungen am Schleifenkymographion. Zwecks späterer Reizung wurde der Vagus am Hals freigelegt. Beim Meerschweinchen gingen wir folgendermaßen vor: Ein mit

Urethan narkotisiertes Tier wurde median laparotomiert, dann wurde der Samenleiter und die Samenblase freigelegt und diese mittels Serrefine an einem Kymographionhebel fixiert, so daß die Exkursionen beider Organteile gleichzeitig registriert werden konnten. Das Präparat wurde, um Eintrocknung zu vermeiden, von Zeit zu Zeit mit warmer Ringerlösung befeuchtet.

1. Reflexe verschiedener Teile des Genitales untereinander.

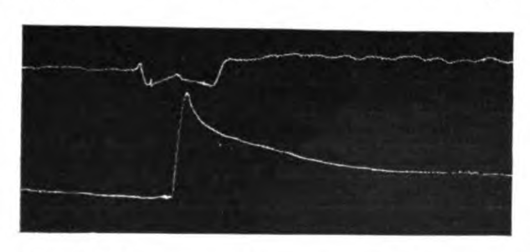
Bevor wir die Reflexe des muskulären Anteils des Genitales von anderen Organen aus untersuchten, haben wir die Beziehungen verschiedener muskulärer Abschnitte des Genitales untereinander geprüft. Es kamen in erster Linie die Beziehungen zwischen Samenstrang und Samenblase in Frage.



Kurve 1. Reflektorische Erregung des Samen stranges bei direkter elektrischer Reizung der Samenblase.
Oben: Registrierung der Samenblase des Meerschweinchens. Unten: Registrierung des Samenstranges des Meerschweinchens.

Direkte faradische Reizung der Samenblase bewirkt: Rasche rhythmische Kontraktionen mit allmählichem Anstieg des Tonus, der erst nach längerer Zeit wieder absinkt. Die reflektorische Beeinflussung des Samenstranges besteht in einer jähen kurz dauernden Tonuserhöhung und einer länger anhaltenden Verstärkung der Rhythmik (Kurve 1).

Kurve 2 zeigt, daß direkte Reizung des Samenstranges sich in starker momentaner Tonussteigerung kundgibt, die zunächst rascher und dann allmählich sich dem Ausgangsniveau nähert. Der Reflex auf die Samenblase bestand zunächst in einer anfänglichen Tonusherabsetzung, die von einer leichten, aber länger dauernden Erhöhung gefolgt war.



Kurve 2. Reflektorische Erregung der Samenblase auf direkte elektrische Reizung des Samenstranges.
Oben: Samenblase des Meerschweinchens.
Unten: Samenstrang „ „

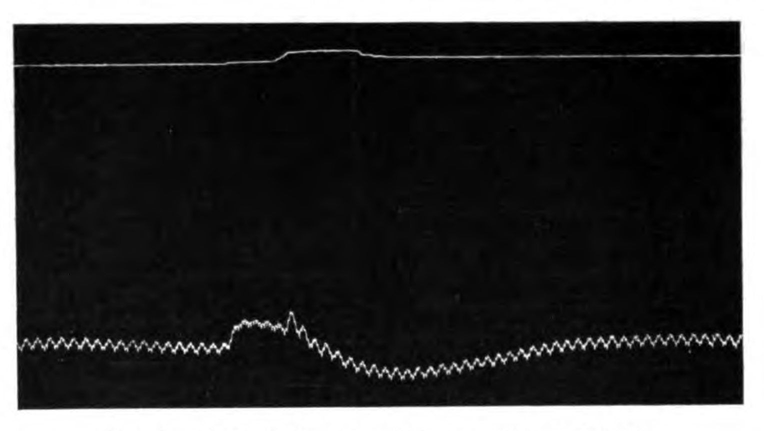
Eine direkte Übertragung des Reizes kommt bei unserer Versuchsanordnung deswegen nicht in Betracht, weil sich in ihr Samenstrang und Samenblase weder mittelbar noch unmittelbar berührten und weil die Reize möglichst distal von der anatomischen Verbindungsstelle

gesetzt wurden. Es kam daher nur der nervöse Weg in Betracht, und zwar der reflektorische, denn eine retrograde Erregungsleitung in den motorischen Nerven widerspricht allen unseren Erfahrungen.

Es ist somit das Bestehen eines Reflexbogens zu postulieren; wo das Zentrum desselben liegt, konnten wir mit der gewählten Versuchsanordnung nicht entscheiden.

2. *Reflexe von verschiedenen Organen auf das Genitale.*

a) Geruchssinn. Diese Versuche wurden am Hund und am Meerschweinchen ausgeführt. Wir bepinselten die Nase des Hundes mit Aqua castorei. Es zeigte sich, daß der Samenstrang reflektorisch durch Geruchsreize zu beeinflussen war. Dabei traten auch Blutdruck-



Kurve 3. Einpinseln der Nasenschleimhaut mit Aqua castorei. Oben: Samenstrang (Hund). Unten: Blutdruck.

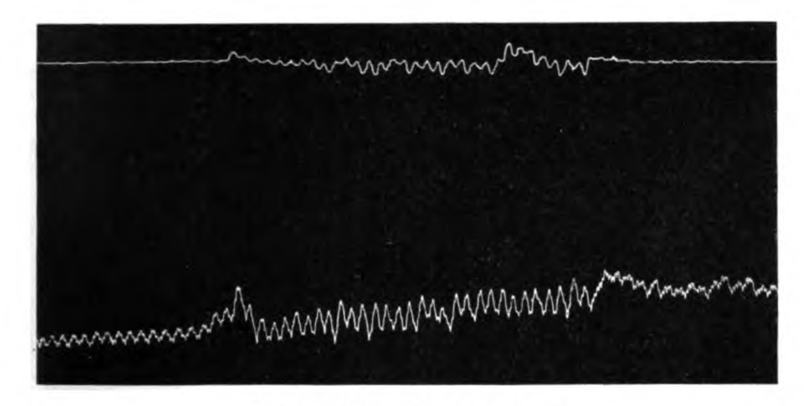
schwankungen im Sinne einer vorübergehenden Steigerung mit nachfolgender geringgradiger Senkung auf (Kurve 3).

In einem zweiten Versuch wurde einem Meerschweinchen, das durch Urethan narkotisiert war, bei dem aber die Reflexe erhalten waren, die Nasenschleimhaut faradisch gereizt. Beim Samenleiter trat ein deutlicher Tonusanstieg auf, während die Samenblase mehrere rasch aufeinanderfolgende Kontraktionswellen zeigte.

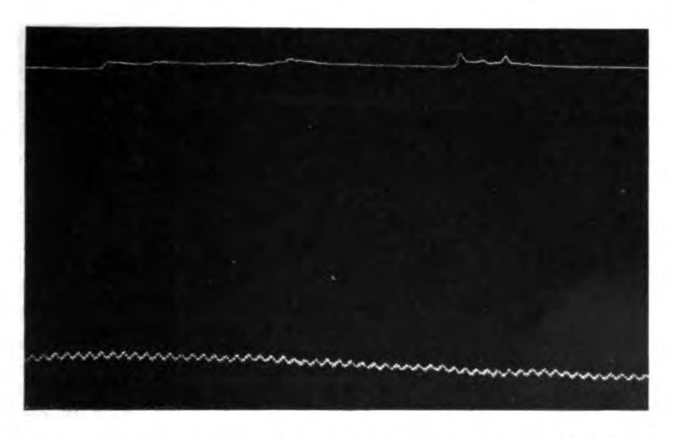
Diese Versuche können wohl als experimenteller Beweis einer reflektorischen Beeinflußbarkeit des männlichen Genitales durch Reizung des Geruchsapparates gelten.

b) Vagus. Der am Hals frei präparierte Vagus des Hundes wurde mechanisch durch Zerren und zu einem anderen Versuch elektrisch gereizt. Kurve 4 zeigt uns die starke reflektorische Erregung des Samenstranges bei gleichzeitig schönen Vaguspulsen. Auch durch faradische Reizung dieses Nerven konnten wir ein ähnliches Resultat erhalten.

c) Magen. In Analogie zu den *Kehrer*schen Versuchen suchten wir auch den Samenleiter reflektorisch vom Magen aus zu beeinflussen. Wir untersuchten mechanische, chemische, thermische und elektrische Reize. Als mechanischen und thermischen Reiz verwendeten wir beim



Kurve 4. Mechanische Vagusreizung.
Oben: Samenstrang (Hund). Unten: Blutdruck.

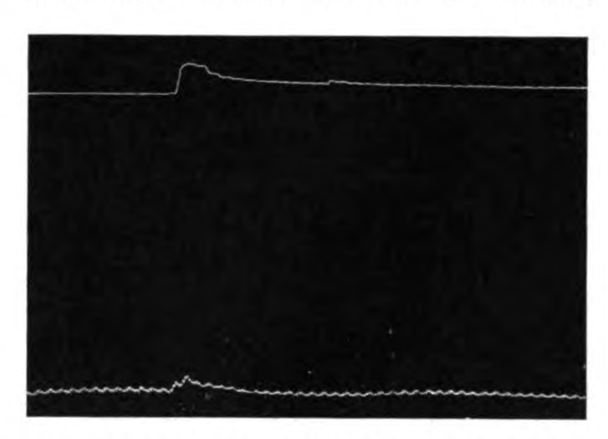


Kurve 5. Kneten des Dünndarmes erzeugt reflektorische Kontraktionen des Samenstranges (Hund).
Oben: Samenstrang. Unten: Blutdruck.

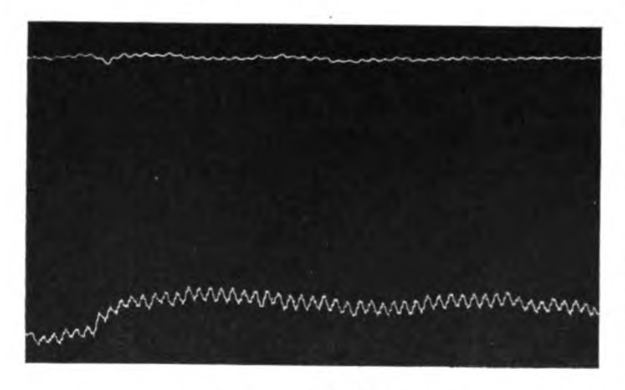
Hund eine starke Füllung des Magens durch Einführen von 200 ccm heißen Wassers mittels Schlundsonde. Als chemischen Reiz Einführen von 30 ccm einer 1 proz. Silbernitratlösung. Als elektrischen Reiz den faradischen Strom.

Im Gegensatz zu den Befunden von *Kehrer* am Uterus löste keiner dieser Reize eine nennenswerte reflektorische Erregung des Samenleiters aus.

d) Darm. Es wurden die Reflexe von Dünn- und Dickdarm untersucht. Als Versuchstier verwendeten wir den Hund, als Reize kamen chemische, mechanische und thermische Reizungen zur Untersuchung. Der mechanische Reiz erfolgte durch Quetschen und Kneten des betreffenden Darmabschnittes (Kurve 5), der thermische durch Injektion von heißer Ringerlösung in den betreffenden Darmabschnitt; zur chemischen Reizung verwendeten wir Einspritzung von 10 ccm 50 proz. Traubenzuckerlösung (Osmon) und 10 ccm gesättigter Magnesiumsulfatlösung in den Dünn- resp. Dickdarm (Kurve 6).



Kurve 6. Injektion von 10 cm³ 50% Traubenzuckerlösung in den Dünndarm regt reflektorisch den Samenstrang an (Hund). Oben: Samenstrang. Unten: Blutdruck.



Kurve 7. Reizung des Peritoneums. Erregung des Samenstranges (Hund).

Es mögen der Übersicht halber die Befunde, die wir am Samenstrang durch Reizung des betreffenden Darmabschnittes als Reflexwirkung bekamen, tabellarisch zusammengestellt, gebracht werden, wobei das Zeichen + reflektorische Erregung des Ductus deferens, das Zeichen — Ausbleiben eines Reflexvorganges am Samenleiter bezeichnet.

	Dünndarm	Dickdarm
Mechanisch . . .	+ (Kurve 5)	—
Thermisch . . .	+	—
Chemisch . . .	+ (Kurve 6)	—
Elektrisch . . .	—	—

Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß Reizung des Dünndarms reflektorisch auf den Samenleiter wirkt, während dieselben Reize vom Dickdarm aus keine Reflexe auf das Genitale auszuüben imstande sind.

e) Peritoneum. Peritoneale Reize erwiesen sich als wirksam, um den Samenstrang reflektorisch zu erregen (Kurve 7).

f) Harnblase. Auch von der Harnblase ließen sich Reflexe auf Samenleiter und Samenblase auslösen:

Nach Einspritzungen von 20 ccm kalten Wassers in die Harnblase des Hundes trat eine Kontraktion des Samenleiters auf. Ebenso bewirkte elektrische Reizung der Harnblase des Meerschweinchens reflektorische Erregungszustände der Samenblase und des Samenleiters.

Diskussion und Zusammenfassung der Versuche.

Es ließen sich in den Versuchen, von denen wir im Vorstehenden einen Teil reproduziert haben, experimentelle Belege dafür beibringen, daß das männliche Genitale — wenn auch nicht in so hohem Maße wie das weibliche — doch deutlich reflektorisch beeinflußbar ist. So wirkten direkte vagale Reize wie auch Einwirkungen auf Nase, Dünndarm und Harnblase und insbesondere Reize der Genitaladnexe untereinander reflektorisch erregend auf Samenstrang und Samenblase. Chemische Alterationen des Magens, mechanische, chemische und elektrische des Dünndarms waren unwirksam. Dieser Gegensatz der Folgen von Dünn- und Dickdarmerregung für das Genitale könnte praktische Bedeutung erlangen, so z. B. bei der Wahl der Abführmittel für Gonorrhoiker. Es liegt auf Grund der Versuchsergebnisse nahe, im allgemeinen bei Erkrankung im männlichen Genitalapparate *nicht reizende dickdarmerregende Mittel* den Dünndarmmitteln vorzuziehen.

Zusammenfassend können wir sagen:

1. Die autonom innervierten Anteile des männlichen Genitales lassen sich von verschiedenen Organen aus reflektorisch erregen.
2. Samenleiter und Samenblasen zeigen eine korrelative Reflexerregbarkeit.
3. Geruchsreize sind imstande, reflektorische Erregungen am männlichen Genitale hervorzurufen, ebenso elektrische Reize an der Nasenschleimhaut.
4. Reizungen des Vagus erregen reflektorisch den Samenstrang, ebenso peritoneale Reize.
5. Der Samenstrang und die Samenblasen scheinen besonders auf Erregungszustände im Dünndarm zu reagieren, während Reize am Magen und Dickdarm keinen reflektorischen Einfluß hatten.
6. Elektrische, mechanische und thermische Reizung der Harnblase erregen reflektorisch den Samenleiter.

Literatur.

Porosz, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **33.** 1901; Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 6. — *Waelsch*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 50. — *Kehrer*, Arch. f. Gynäkol. **90.** 1910.

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien. [Vorstand: weil. Hofrat Prof. Dr. *R. Paltauf*.])

Beiträge zur experimentellen Pharmakologie des männlichen Genitales.

IX. Mitteilung: Physiologische und pharmakologische Untersuchungen am Samenstrang in situ.

Von

Alfred Perutz und **Konrad Merdler.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1924.)

Während in früheren Mitteilungen (*Perutz*, *Perutz* und *Taigner*, *Perutz* und *Kofler*) die Physiologie und Pharmakologie der Adnexe des männlichen Genitales (Samenstrang und Samenbläschen) am *überlebenden* Organ nach der Methode von *Magnus* studiert wurde, gingen wir daran, den Samenstrang *in situ* zu untersuchen. Dieser Arbeit lag der Gedanke zugrunde, daß das in situ befindliche Organ sich anders verhalten könnte als das isolierte, das doch unter anderen Verhältnissen arbeitet.

Wir entschlossen uns hauptsächlich aus dem Grunde, Untersuchungen am Organ in situ zu machen, weil wir annahmen, daß durch diese Methodik den natürlichen Verhältnissen am ehesten Rechnung getragen wird. Bezüglich der während des Versuches verwendeten Narkose wäre zu sagen, daß nur *corticale* Reize ausgeschaltet werden, was einer Ausschaltung psychischer Reize gleichkommt, während die wichtigen subcorticalen Zentren unbeeinflußt bleiben.

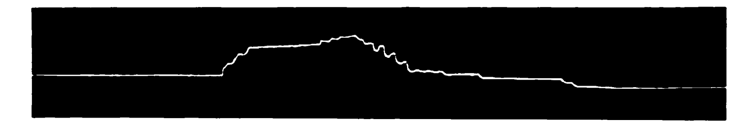
Aus früheren Mitteilungen geht hervor, daß der überlebende Samenstrang vom Sympathicus und Parasympathicus innerviert wird, daß aber diese beiden Nervensysteme nicht, wie beim Herzen, als absolute Antagonisten wirken. Ähnlich wie es für Speichel-, Schweiß-, Urethraldrüsen und für den Uterus mancher Tierarten experimentell erwiesen ist, können sowohl Sympathicus als auch Parasympathicus motorisch resp. sekretorisch fördernde Impulse vermitteln. Hinsichtlich des Sympathicus konnte am isolierten Samenstrang der Ratte festgestellt werden, daß er 2 Faserzüge führt: eine hemmende und eine fördernde, von denen die fördernde durch Adrenalin, Cocain usw., die hemmende

durch Ergotoxin erregt wird. Ferner konnte experimentell für den Samenstrang das Vorhandensein eines pharmakologisch ansprechbaren autonomen *Ganglienzellenzentrums* (*Enteric-System*) nachgewiesen werden, während ein solches der Samenblase fehlt.

Nachfolgende Untersuchungen der experimentellen Prüfung des Samenstranges in situ wurden an geschlechtsreifen männlichen Hunden von ca. 10—12 kg Körpergewicht vorgenommen.

Methodik.

Zur Untersuchung wurde, in Anlehnung an die Versuche von *Kurdinowski* am Uterus folgende Methode verwendet: Am gefesselten, nicht narkotisierten Tier wurde zunächst an der rechten Vena jugularis und an der linken Carotis je eine mit einem Hahn versehene Kanüle eingeführt, hierauf das Tier tracheotomiert und unter künstliche Atmung gesetzt. Die gegabelte Luftröhrenkanüle wurde mit dem *H. H. Meyer*schen Atmungsapparat in Verbindung gebracht, wobei die Inspirationsluft durch ein mit *Äther* als Narkoticum gefülltes Gefäß geleitet wurde. Die Carotiskanüle stand mit einem mit Magnesiumsulfat gefüllten Manometer in Verbindung, das mittels eines Schreibers die Blutdruckschwankungen und die Pulse registrierte. Die Applikation der einzuführenden Medikamente



Kurve I. Erstickungsreaktion des Samenstranges.

erfolgte durch die Jugulariskanüle, wobei jeweils nach der Injektion *Ringer*-Lösung nachgespült wurde. Hierauf wurde beim Versuchstier nach Eröffnung des Hodensackes und teilweiser Freilegung des Leistenkanales der Samenstrang auspräpariert und genau isoliert. Mittels einer *Engelmann*schen Serre-fine wurde er durch einen um eine Rolle laufenden Faden senkrecht mit einem Schreiber in Verbindung gebracht. Hierauf kam das Tier in eine Wanne, die isotone, körperwarme Kochsalzlösung enthielt. Die Blutdruck- sowie die Pulskurven und die graphische Registrierung der Samenstrangbewegungen wurden auf einem Schleifenkymographion aufgenommen.

Zunächst konnte festgestellt werden, daß der Samenstrang, nach dieser Methode registriert, keine Eigenbewegungen zeigt, während, wie frühere Versuche am isolierten Organ der Ratte zeigten, Spontanbewegungen in Form von stetigen Wellen mit niederer Amplitude vorhanden waren.

Es konnte bei den früheren Untersuchungen die Beobachtung gemacht werden, daß bei der Dekapitation der Versuchsratten Erregungszustände des Genitales mit Ejaculation auftraten. Diese Beobachtung, die wohl als Analogon der beim Tod durch Erhängen bei Männern gemachten aufzufassen ist, haben wir auf die Erstickung bezogen.

Um dies zu prüfen, haben wir während des Versuches die Luftzufuhr zeitweise unterbrochen, was einer beginnenden Erstickung gleichkommt (Kurve I). Gleichzeitig mit den bekannten Veränderungen

an Puls und Blutdruck trat eine *starke tonische Kontraktion* des Samenstranges auf, die sowohl in der aufsteigenden als auch, nach neuerlicher Luftzufuhr, in der absteigenden Amplitude deutliche rhythmische Kontraktionen zeigte. Diese Reaktion ist derart charakteristisch, daß wir sie zur Feststellung der Ansprechbarkeit des Samenstranges immer heranzogen (*F. A. Kehrer* und *Kurdinowski* konnten denselben Befund unter gleichen Bedingungen auch am Uterus erheben).

Diese Erscheinung ist auf eine zentral bedingte Reizung zurückzuführen: denn Sauerstoffabschluß führt beim überlebenden Organ zu einer Lähmung, ein Befund, der mit dem von *Kehrer* am Uterus gefundenen übereinstimmt.

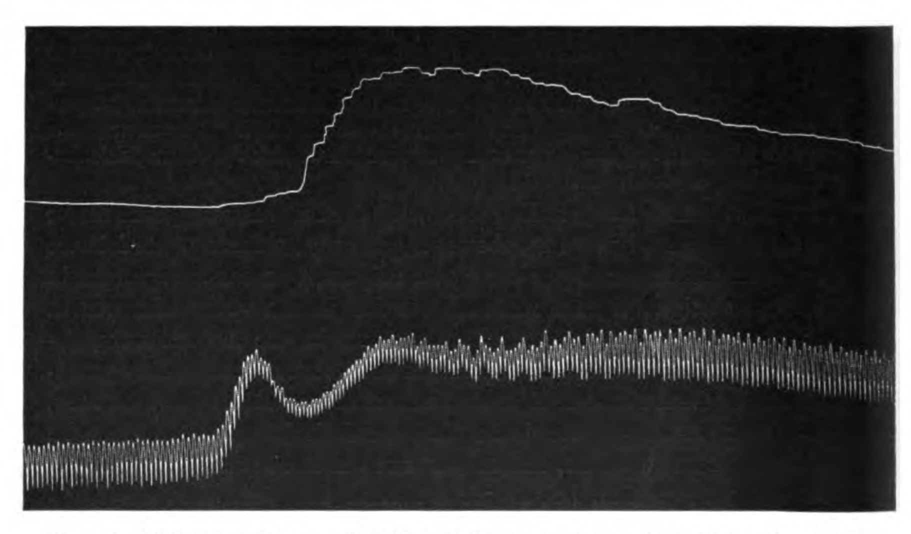
Durch Luftabschluß erfolgt eine Kohlensäureanreicherung des Blutes, welche im allgemeinen die Muskelerregbarkeit herabsetzt, das empfindliche Nervensystem jedoch erregt. Der Angriffspunkt dürfte, da die Hirnrinde durch die Narkose ausgeschaltet ist, in den tiefer gelegenen Zentren zu suchen sein und nicht in den im Organ selbst gelegenen autonomen Ganglienzellenzentren.

Auf die menschliche Pathologie übertragen, könnte dieser Befund vielleicht dazu herangezogen werden, um die gesteigerte Libido bei Phthisikern zu erklären.

Pharmakologische Untersuchungen.

Sympathicusmittel.

Zur pharmakologischen Reizung des Sympathicus verwendeten wir das *Adrenalin*, da es bekanntlich nach *Elliot* immer so wirkt wie die



Kurve II. Wirkung von 0,2 mg Adrenalin auf den Samenstrang (oben). Untere Kurve zeigt die Registrierung des Blutdruckes.

elektrische Reizung dieses Nerven. Wir arbeiteten mit verschiedenen Adrenalinpräparaten (*Heisler*, *Clin*). Der Samenstrang war für das *Clin*-Präparat viel besser ansprechbar als für das *Heisler*sche, beide zeigten die gleich starke Einwirkung auf den Blutdruck.

Nach intravenöser Einverleibung von 0,2 mg Adrenalin *Clin* trat eine mächtige Erregung des Samenstranges fast gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung auf. Diese Erregung besteht zunächst in *Anregung* der *Rhythmik* und gleichzeitigem *staffelförmigem Anstieg des Tonus*, der eine Zeitlang auf der Höhe bleibt (der Anstieg dauert 10 Sekunden, die maximale Tonussteigerung währt ca. $^1/_2$ Minute) und dann allmählich, im Verlauf von $1^1/_2$ Minuten, sank (Kurve II).

Dieser Befund stimmt auch hinsichtlich der graphischen Projektion mit den am isolierten Organ gewonnenen Resultate überein: hier wie dort sind Tonussteigerung sowie Anregung der Rhythmik zu verzeichnen. Auch bezüglich der Dauer der Wirkung ergeben sich keine Unterschiede.

Aus dieser Kurve können wir den Schluß ziehen, daß der Samenstrang vom Sympathicus sicherlich mit *motorisch fördernden* Fasern versorgt wird. Ob der Sympathicus hemmende Fasern an den Samenstrang abgibt, konnten wir dabei nicht mit Sicherheit feststellen. Ergotin erwies sich als nicht erregend, aber auch nicht hemmend. In den oben zitierten Versuchen am überlebenden Samenstrang war gezeigt worden, daß Ergotin die durch Sympathicusreizung hervorgerufene Erregung schon in kleinen Dosen hemmt. Dies wurde in Anlehnung an die *Dale*schen Versuche, in denen sich das Ergotin in kleinen Dosen als sympathicusreizendes Gift (Vasoconstrictorenerregung) gezeigt hatte, auf Reizung hemmender Sympathicusfasern bezogen. Unsere neuen Befunde stehen mit dieser Annahme nicht in Widerspruch.

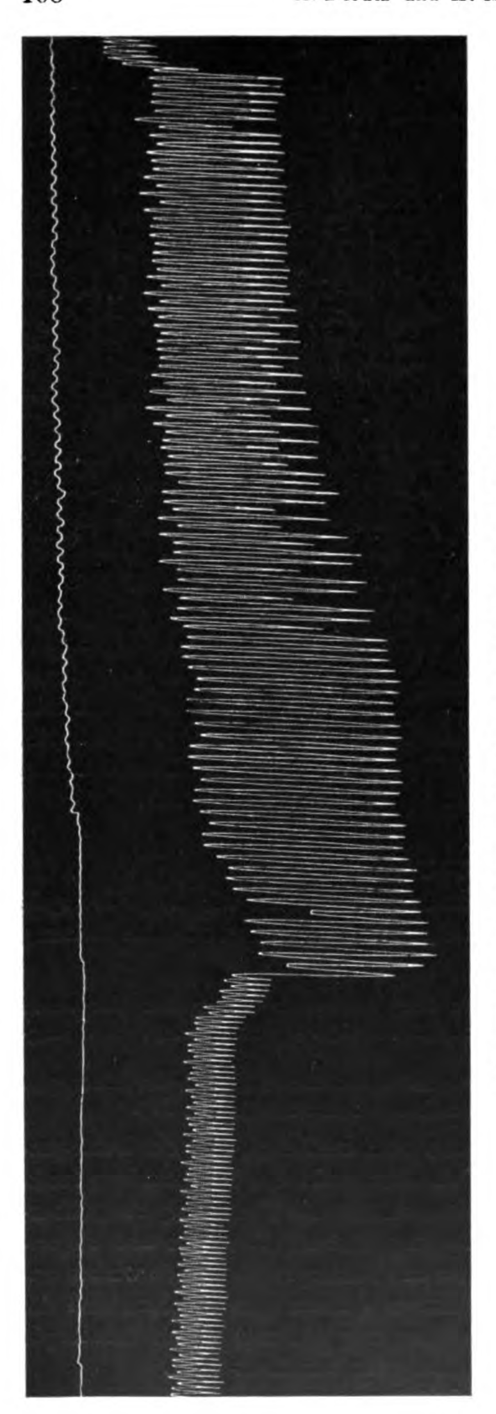
Parasympathicus.

Von den Parasympathicusmitteln untersuchten wir das *Pilocarpin* und das *Physostigmin*, die beide bekanntlich so wirken wie eine Reizung des Parasympathicus.

Pilocarpin erzeugt in Dosen von 5 mg intravenös eingespritzt eine *starke Anregung* der *Rhythmik*, während die *Tonussteigerung* nur gering, aber langdauernd ist (Kurve III).

Deutlicher ist die Wirkung des *Physostigmins*. Sie ist ähnlich der Pilocarpinwirkung, nur wird der Tonus noch deutlicher beeinflußt (Kurve IV).

Aus diesen beiden Kurven kann man schließen, daß der Parasympathicus am Samenstsang nicht als *Antagonist* des Sympathicus funktioniert. Während bei Sympathicusreizung die Tonussteigerung überwiegt, steht die Reizung des Parasympathicus (Pilocarpin und Physostigmin), Anregung der Rhythmik im Vordergrund. Beide wirken anregend auf die Rhythmik. Aus Kurve V kann man ersehen, daß die durch Adrenalin hervorgerufene Erregung (0,4 mg) durch Pilocarpin nicht nur nicht geschwächt, sondern eher verstärkt wird.



Kurve III. Wirkung des Pilocarpins. Oben: Samenstrang. Unten: Blutdruck.

Fassen wir unsere Befunde mit den Sympathicus- und Parasympathicusmitteln zusammen, so ist das hervorstechendste Merkmal der *Mangel einer antagonistischen Innervation* des Samenstranges, wie sie an anderen Organen vielfach hervortritt. Jedoch scheint dem Sympathicus eine größere Bedeutung zuzukommen als dem Parasympathicus.

Eine Erklärung für dieses eigenartige Verhalten wurde in einer früheren Mitteilung bereits zu geben versucht. Während die lebenswichtigen Organe, die einer dauernden funktionellen Inanspruchnahme unterworfen sind, wie Herz, Darm usw., ihre Tätigkeit durch das antagonistische Spiel zweier Nerven regeln, bedarf ein nur periodisch arbeitendes Organ (Schweiß-, Speichel-, Urethraldrüsen, Uterus usw.) eher eines im gleichen Sinne gerichteten Impulses, um seine kurzdauernde Tätigkeit abzuwickeln.

Uterusmittel.

Es wurde nun versucht, den Einfluß einiger als Uterusmittel verwendeter Substanzen auf den Samenstrang zu untersuchen.

Ergotin.

Ergotin zeigt, wie bereits erwähnt, keinen wie

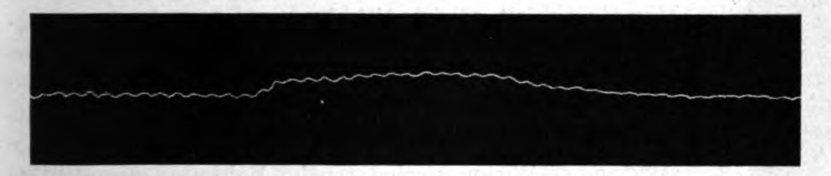
immer gearteten Einfluß auf die Bewegungen des Samenstranges. Es fehlt also auch die beim lebenden isolierten Organ in kleinen Dosen festgestellte hemmende Wirkung. Ob dies darauf zurückzuführen ist, daß wir diesmal den Hund, früher die Ratte als Versuchstier verwendeten, oder aber ob der Wechsel der Versuchsordnung dafür verantwortlich zu machen ist, konnte zunächst nicht entschieden werden.

Pituitrin.

Von den Hypophysenextrakten untersuchten wir den Einfluß des Pituglandols. Auch bei diesem Präparate konnten wir *keinen* Einfluß auf den Samenstrang feststellen.

Chinin.

Nach den Untersuchungen von *Kurdinowski, E. Kehrer, Bäcker, Mäurer, Conitzer, Halban* und *Köhler* u. a. ist Chinin als Wehenmittel



Kurve IV. Wirkung des Physostigmins.



Kurve V. Die durch Adrenalin hervorgerufene Erregung wird durch Pilocarpin (↑) gesteigert.

wirksam. Es hat einen peripheren Angriffspunkt, da seine Wirkung auch am überlebenden Organ (Uterus) eintritt. Am Samenstrang konnten wir *keine* Wirkung feststellen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Uterusmittel für den Samenstrang unwirksam sind. Dieses differente Verhalten der Uterusmittel für das männliche und weibliche Genitale dürfte eine entwicklungsgeschichtliche Begründung haben, da das Vas deferens und der Uterus embryologisch aus zwei verschiedenen Anlagen hervorgehen.

Aphrodisiaca.

Als ein spezifisch auf die Genitalsphäre wirkendes Mittel verwendeten wir das *Yohimbin*, ein Alkaloid aus der Yohimberinde. Seine

spezifische Wirkung besteht darin, daß es nach *Fr. Müller* die Erregbarkeit des im Lendenmark gelegenen Reflexzentrums in Dosen erhöht, die andere Zentren des Sakralmarkes noch unbeeinflußt lassen. Es erweitert die Penishautgefäße, während es in anderen Gefäßgebieten (Milz) Kontraktionen hervorruft. Demgemäß tritt in wirksamen Dosen Blutdrucksenkung auf. Dieses Präparat wird im allgemeinen als Aphrodisiacum verwendet.

Kurve VI. Wirkung des Yohimbins.

Unsere Versuche ergaben folgendes: $^1/_2$ ccm einer Originalphiole *Yohimbin-Spiegel* erzeugte beim Versuchstier derartige und derart lang anhaltende Krämpfe, daß die Registrierung der Samenstrangbewegungen nicht möglich war. Nachdem sich das Tier wieder beruhigt hatte, wieder normalen Blutdruck und normale Atmung zeigte, spritzten wir ihm $^1/_4$ ccm derselben Yohimbinampulle ein. Daraufhin trat neuerliche Blutdrucksenkung ein, die einige Minuten anhielt. Gleichzeitig beobachteten wir einen *langsamen treppenförmigen Anstieg des Tonus mit rhythmischen Zuckungen*. Die Tonussteigerung hielt längere Zeit an, so daß sie noch deutlich war, als die Blutdruckkurve bereits wieder zur Norm zurückgekehrt war (Kurve VI). Außer der allgemeinen Wirkung scheint beim Yohimbin die elektive Wirkung zu überwiegen.

Dem Yohimbin ist somit außer der von *Löwy* und *Müller* angegebenen Gefäßwirkung noch eine deutliche Beeinflussung der Samenstrangmuskulatur zuzuschreiben. Da das Yohimbin am isolierten Samenstrang wirkungslos ist, ist der Angriffspunkt desselben sicherlich in den höher gelegenen Zentren zu suchen.

Muskellähmende Mittel.

Von den muskellähmenden Mitteln kamen die 3 Opiumalkaloide *Narkotin*, *Meconin* und das *Papaverin* in Frage. Vom Narkotin konnten *Perutz* und *Taigner* zeigen, daß es in großen Dosen auf den überlebenden Samenstrang lähmend wirkt, während es in kleinen Mengen sowohl selbständig anregt als auch unterschwelligen Reizen zur vollen Wirkung verhilft. Meconin wirkt muskellähmend.

Eine Wiederholung dieser Untersuchungen am Samenstrang in situ haben wir deshalb unterlassen, weil Meconin und Narkotin in der klinischen Medizin derzeit eine untergeordnete Rolle spielen. Wir prüften daher ausschließlich das *Papaverin*.

Dieses Alkaloid, das von *Pal* und seinen Mitarbeitern in die klinische Medizin eingeführt worden ist und als Entspannungsmittel

der glatten Muskulatur des Darmes, der Gefäße und der Bronchien charakterisiert wurde, läßt nach *Pohl* den Uterus erschlaffen und setzt seine übermäßige Erregbarkeit herab. Es wurde daher von *Halban* bei drohendem Abortus empfohlen. Nach *Perutz* und *Taigner* entfaltet es ebenfalls eine muskellähmende Wirkung auf den Samenstrang und kann zur Verhütung der Ausbreitung eines entzündlichen Prozesses von der Harnröhre auf die Nebenhoden und Prostata verwendet werden. Die Lähmung tritt an jenen Organen zunächst auf, die eine übermäßige Erregbarkeit aufweisen. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, wie ein durch Papaverin beeinflußter Samenstrang auf eine sonst wirksame Erregung antwortet. Diese Untersuchung konnte auch die Beurteilung des Wertes einer prophylaktischen Verabreichung von Papaverin ermöglichen.

Wie eingangs erwähnt, hat sich die Erstickungsreaktion des Samenstranges als das sicherste und brauchbarste Kriterium für dessen Ansprechbarkeit erwiesen. Wir haben nun zuerst dem Hund 0,02 g Papaverin intravenös gegeben. Hierauf wurde durch Absperren der Luftzufuhr die Erstickungsreaktion herbeizuführen versucht. Es zeigte sich prompt die Wirkung des Papaverins: Der Samenstrang war nicht erregbar.

Es ergibt sich, daß Papaverin imstande ist, nicht nur als muskellähmendes Mittel eine Erregbarkeit herabzusetzen, sondern auch, prophylaktisch angewendet, evtl. auftretende zentral bedingte Erregungszustände unwirksam zu machen.

Zusammenfassend können wir sagen:

1. Die Methode von *Kurdinowski* zur Untersuchung des Uterus in situ wurde zur physiologischen und pharmakologischen Prüfung des Samenstranges des Hundes mit Erfolg herangezogen.

2. Sie hat gegenüber der Untersuchungsmethode am überlebenden Organ nach *Magnus* den Vorteil, daß bei der Untersuchung in situ den natürlichen Verhältnissen am ehesten Rechnung getragen wird.

3. Nach dieser Methode untersucht, zeigte das Vas deferens des unbeeinflußten Tieres keine Spontanbewegungen.

4. Bei der Ausschaltung der Luftzufuhr, also bei der beginnenden Erstickung, konnten wir eine starke Kontraktion des Samenstranges wahrnehmen; Tonus und Rhythmik wird gesteigert, ein Befund, der den Erregungszuständen des Genitales am Menschen beim Tod durch Erhängen entspricht.

5. Diese Erscheinung ist auf einen zentralen Reiz zurückzuführen, denn am überlebenden Samenstrang führt Luftabschluß zu einer Lähmung seiner Tätigkeit.

6. Die Erstickungsreaktion ist das brauchbarste Reagens zur Feststellung der Ansprechbarkeit des Vas deferens.

7. Adrenalin ruft starke Tonussteigerung hervor. Pilocarpin und Physostigmin erzeugen eine schwache Tonussteigerung und starke Anregung der Rhythmik.

8. Erregungen des Sympathicus und des Parasympathicus wirken demnach motorisch fördernd auf die Muskulatur des Samenstranges. Auch nach dieser Methode ließ sich ein Antagonismus in der vegetativen Nervenversorgung des Samenstranges nicht feststellen. Die Innervation des Vas deferens ist demnach auf Grund der Befunde am überlebenden Organ und der Ergebnisse der Untersuchungen in situ eine vorwiegend sympathische, das heißt Sympathicusmittel wirken stärker als die Gifte der Parasympathicusgruppe.

9. Die Uterusmittel Ergotin, Pituitrin und Chinin sind für den Samenstrang wirkungslos.

10. *Yohimbin*, das in großen Dosen eine starke zentrale Erregung hervorruft, erzeugt in mittleren Dosen nach größerer Latenz einen staffelförmigen Anstieg des Tonus bei Anregung der Rhythmik.

11. Papaverin wirkt lähmend auf die Muskulatur des Samenstranges; wurde Papaverin vorher verabreicht, so blieb die Erregung, die wir sonst regelmäßig bei der beginnenden experimentellen Erstickung fanden, aus.

Literatur.

Perutz, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 48; Med. Klinik 1923, Nr. 11. — *Perutz* und *Taigner*, Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1920. — *Perutz* und *Kofler*, Dermatol. Zeitschr. **34**. 1921; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**. 1923. — *Kehrer*, Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie **58**. 1908. — *Kurdinowski*, Arch. f. Gynäkol. **78**. 1906. — *Bäcker*, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 417. — *Mäurer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907. — *Conitzer*, Arch. f. Gynäkol. **82**. 1907. — *Halban* und *Köhler*, Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16. — *Müller*, Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie **17**. — *Löwy*, Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 42. — *Pal*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914. — *Pohl*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 50. — *Halban*, Österr. Ärzte-Zeit. 1914, S. 97.

(Aus der I. Dermatologischen Abteilung der Wiener allgemeinen Poliklinik. — Vorstand: Prof. Dr. *G. Nobl.*)

Erfahrungen über neuere Hauttuberkuline.

(Ektebin nach Moro und Dermotubin nach Löwenstein.)

Von

F. Remenovsky und **W. Löwenfeld.**

(Eingegangen am 28. August 1924.)

Abkürzungen: E. = Ektebin; D. = Dermotubin; R. = Reaktion; LR. = Lokalreaktion; HR. = Herdreaktion; Tb. = Tuberkulose; tb. = tuberkulös; T. = Tukulin; Td. = Tuberkulid.

Die Methode der percutanen Tuberkulinapplikation, von *E. Moro* zunächst nur für diagnostische Zwecke eingeführt, ist in letzter Zeit in immer zunehmendem Maße auch zu therapeutischen Versuchen herangezogen worden. Die überragende Bequemlichkeit und Schnelligkeit ihrer Anwendung bieten schon vom praktischen Standpunkte unleugbare Vorteile, welche sie für die Anwendung im weitesten Maße und selbst unter den primitivsten Verhältnissen als besonders geeignet erscheinen lassen. Daneben sprechen aber auch theoretische Erwägungen sehr zu ihren Gunsten. Die bekannte Erfahrungstatsache, daß intensive spezifische Erkrankung der Hautdecke auf Affektionen der inneren Organe einen günstigen Einfluß ausübt oder sie vor einer solchen schützt, — eine Erfahrung, die nicht nur für die Kochsche Bacillose sondern unter anderem auch für die Syphilis zutrifft und welche zu der Erkenntnis führte, daß das Integument bei den immunisatorischen Vorgängen eine wichtige Rolle spielen müsse und als ein zur Bildung von Antikörpern besonders befähigtes Organ aufzufassen sei (Esophylaxie nach *E. Hoffmann*) —, hat das Augenmerk bei allen immunisatorischen Bestrebungen in erster Linie auf die oberflächlichen Hautschichten gelenkt. Die Ponndorfsche Methode, welche zuerst auf diesem Grundsatz aufgebaut war, erscheint wegen der ausgedehnten Scarificationen und lange restierenden Narben weniger angenehm, umständlicher, auch infolge Eröffnung der Blutbahnen gefährlicher und daher durch die uns interessierenden percutanen Methoden überholt. Ihr Prinzip besteht darin, ohne äußere Verletzung, also relativ gefahrlos, durch einfache Einreibung möglichst viel und hochwertiges Antigen in die Haut aufnehmen zu lassen und dadurch intensivste immunisatorische Vorgänge anzuregen. Das allmähliche Eindringen des Impfstoffes und seine langsame Aufschließung in der Haut ermöglicht es, intakte Tuberkelbacillenleiber in wohl abgetötetem, aber morphologisch und chemisch unverändertem Zustande zur Immunisierung heranzuziehen, wodurch die Gewähr geboten ist, daß wirklich alle Partialantigene der Bacillensubstanz zur Wirkung kommen. Daß durch einfache Einreibung auch ganze Tuberkelbacillenleiber in die Haut aufgenommen werden, konnte schon *Petruschky* experimentell am Kaninchenohr nachweisen und wurde auch bei den Hautimpfungen am Menschen durch histologische Untersuchungen festgestellt (*Gottlieb*, von uns).

Petruschky war der erste, der sich diese Tatsache zu nutze machte und einen abgetötete Tuberkelbacillenleiber enthaltenden flüssigen Impfstoff, das nach ihm benannte Linimentum, herstellen ließ und zu therapeutischen Zwecken verwendete. Er legt auf die jedesmalige Erzeugung von Herdreaktionen im erkrankten Organ besonderen Wert und glaubt nur auf diese Weise therapeutische Effekte erzielen zu können. Im Gegensatz zu ihm will *E. Moro* bei der Tuberkulinisierung die nach seinen Erfahrungen am pädiatrischen Material besonders gefährlichen Herdreaktionen in der Lunge vollkommen umgehen und ließ (bei Merck in Darmstadt) eine Tuberkulinsalbe, das „Ektebin", herstellen, mit welchem er die HR. möglichst vermeiden zu können hofft. Im E. ist das Tuberkuloseantigen an Lanolinum anhydricum als Grundlage gebunden, welches seine schnelle Aufsaugung erschwert. Als wirksame Substanz enthält es Tuberkulin, welches im allergischen Organismus die Hautentzündung hervorruft und dadurch erst das Eindringen der gleichfalls darin enthaltenen abgetöteten Tuberkelbacillen, und zwar sowohl vom Typus humanus als auch bovinus ermöglicht. Zum sicheren Eindringen der Bacillen wurde dem E. schließlich noch eine keratolytische Substanz zugesetzt. *Moro* will die Herdreaktionen vollkommen vermeiden, dagegen recht heftige Entzündungen an den Einreibungsstellen hervorrufen, wodurch es zu einer intensiven Antikörperbildung in der Haut kommen soll — *Fellner* hat experimentell in den Tuberkulinpapeln für das Tuberkulosegift auch in vitro entgiftende Reaktionskörper nachweisen können —, welche aktiv erzeugten Immunstoffe in die Zirkulation gelangen, dadurch auch den Krankheitsherden passiv zugeführt werden und hier ihre heilende Wirkung entfalten sollen; ein Vorgang, den *Moro* als *aktiv-passive Immunisierung* bezeichnet.

Die Wirkungsweise des Ektebins wurde durch *Moro* und seine Mitarbeiter (*Gottlieb, Falkenheim, Asal, Heller*) auf das gründlichste studiert. Durch histologische Untersuchungen wurde zunächst festgestellt, daß die Tuberkelbacillen sehr bald in die entzündlich veränderte Haut aufgenommen werden, schon nach 24 Stunden nicht nur in den untersten Schichten des Rete, sondern auch in der Tiefe des Coriums nachweisbar sind und hier einer allmählichen Aufschließung anheimfallen. Außerdem wurde an dem ausschließlich mit E. behandelten Patientenmaterial zum Zwecke einer einwandfreien objektiven Feststellung therapeutischer Effekte, wie sie die klinische Beobachtung häufig nicht gestattet, eine Reihe von Untersuchungen angestellt (Bestimmung der Serumlipase, der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, des Serumeiweißes), welche in ihrer Zusammenfassung als „*hämoklinischer Status*" einen objektiven Maßstab für die Beurteilung von Aktivität des Krankheitsprozesses, Abwehrkraft des Organismus und Prognose ergeben. Mittels dieser Untersuchungen und unter Berücksichtigung von Gewicht, Temperatur und Appetit konnte bei ausschließlicher E.-Behandlung über einwandfreie günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses berichtet werden. Daß jedoch auch mit E. Herdreaktionen nicht absolut zu vermeiden sind, haben *Schellenberg, Kerssenboom* u. a. festgestellt.

Wir selbst haben seit über 1 Jahr an unserer Abteilung das Ektebin fast ausschließlich und zu voller Zufriedenheit bei unseren Reaktionen verwendet, worüber später berichtet werden soll.

Inzwischen ist vom Wiener serotherapeutischen Institut nach den Angaben von *Löwenstein* ein neues Hauttuberkulin, „Dermotubin" genannt, hergestellt und sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken empfohlen worden. Es ist eine dickflüssige Aufschwemmung und enthält in 80% Glycerin sowohl die löslichen Substanzen des Tuberkelbacillus als auch abgetötete Bacillenleiber als wirksame Substanz. In seiner Konsistenz weicht es also ganz erheblich von der Ektebin-Salbe ab und nähert sich eher dem Linimentum *Petruschky*. *Löwenstein*

stellt ja den therapeutischen Grundsatz auf, daß ein Effekt bei Tuberkulinisierung nur durch wiederholte Herdreaktionen zu erzielen sei. Die flüssige Konsistenz seines Mittels erleichtert selbstverständlich die schnelle Aufnahme in die Zirkulation und das Zustandekommen von HRn., wie sie ja auch *Petruschky* mit seinem Impfstoff anstrebt. Über das D. als ganz junges Mittel bestehen noch wenige klinische Mitteilungen (*H. Moro, Maendel*), welche ihm übereinstimmend in diagnostischer Hinsicht einen gewissen Vorzug vor dem E. nachrühmen, daß es nämlich in einigen Fällen deutlichere Reaktionen gebe.

Wir haben nun auch unsererseits das Dermotubin an unserem dermatologischen Material erprobt und es mit dem Ektebin in Vergleich gesetzt. Den Impfstoff von *Petruschky*, vor dessen Anwendung nicht nur durch *Moro*, sondern auch von anderer Seite (*Müller* in Rostock) wegen der oft bedrohlichen Herderscheinungen abgeraten wurde, haben wir nicht berücksichtigt. Unsere Untersuchungen erstrecken sich nunmehr auf einen Zeitraum von über 5 Monaten und umfassen in erster Linie unser ganzes Tb.- und Tb.-verdächtiges Material, daneben auch andere Dermatosen, schließlich mehrere Fälle von Lues, im ganzen 53, wobei zahlreiche Patienten wiederholte Impfungen erhielten. Unsere Fragestellung war: 1. Was können die Mittel in diagnostischer, 2. was in therapeutischer Hinsicht leisten und 3. gibt es Unterschiede der Wirkungsweise und Erfolge zwischen beiden Präparaten?

In der Technik hielten wir uns an die Vorschrift der Autoren — beim E. 1 Minute lange Einreibung eines entsprechend großen Salbenzylinders auf der Brust-, Rücken- oder Bauchhaut, beim *Löwenstein*schen Tuberkulin nach vorheriger stärkerer Abreibung der Haut mit Benzin oder Äther gründliche Einreibung 1 Tropfens ebenfalls ungefähr 1 Minute lang — nur mit der Abweichung, daß wir die Einreibung nicht mit der Kuppe des Zeigefingers, sondern mit am Ende halbkugelig abgerundetem, im Durchmesser $^1/_2$ cm breitem Glasstab vornahmen, welcher für jedes Mittel separat gehalten und immer gründlich gereinigt wurde. Bei den vergleichenden Untersuchungen, die selbstverständlich nur an demselben Patienten und gleichzeitig vorgenommen werden mußten, haben wir das D. auf der rechten und das E. an der korrespondierenden Stelle der linken Körperhälfte eingerieben, wobei wir uns gezwungenermaßen der Möglichkeit begaben, etwa auftretende Allgemein- oder Herdreaktionen auf das eine oder das andere Mittel zu beziehen. Die Einreibung nahmen wir jedesmal in einem quadratischen Areale von ungefähr 5 × 5 cm vor. Die Ablesung der Resultate erfolgte zuerst nach 24, dann nach 48 Stunden und wurden sie auch in weiterer Folge genau kontrolliert.

Um nun auf unsere Ergebnisse einzugehen, wollen wir zunächst eine Beschreibung von dem *klinischen Aussehen und dem Ablauf* der positiven Reaktionen im allgemeinen vorangehen lassen und dann erst auf klinische Besonderheiten und ihre Verwertung bei unserem Material zu sprechen kommen. Da das Verhalten der R. bei beiden Mitteln keineswegs ein gleichartiges war, muß ihre Besprechung gesondert erfolgen.

Beim E. waren bei positivem Ausfall die ersten Erscheinungen immer schon nach 24 Stunden zu sehen, so daß ein negativer Befund nach 24 Stunden für späterhin kaum mehr ein Positivwerden erwarten läßt. Um diese Zeit zeigt das Bild der Impf-R. schon die typischen Einzeleffloreszenzen in Form von follikulär

gestellten, hochrot entzündlichen, stark elevierten Knötchen, die von einem schmalen entzündlichen Saum umgeben sind. Die Papeln finden sich in sehr verschiedener Zahl und sind vollkommen unregelmäßig über das Impfareale verteilt, wobei sie mehr oder weniger zahlreiche und große Partien vollkommen unveränderter Haut zwischen sich lassen. Die Impfknötchen zeigen zur selben Zeit große Differenzen in ihrer Ausbildung, indem neben ganz kleinen, kaum stecknadelkopfgroßen schon viel größere, acneiforme Knötchen zu sehen sind. An manchen Efflorescenzen zeigt sich schon am ersten Tag nach der Impfung eine weitere Umwandlung, indem auf der Kuppe des Knötchens ein zartes, mit klarem Inhalt gefülltes Bläschen, stellenweise auch ein eitrig getrübtes Pustelchen zu sehen ist. Innerhalb der nächsten 24 Stunden nimmt nun die R. weiter an Ex- und Intensität zu. Zwischen den älteren Knötchen sind neue aufgetretenen, manchmal in so dichter Anzahl, daß der ganze Impfbereich von dicht sitzenden Papeln besetzt ist, die früher frei gebliebenen Inseln verschwinden und der entzündliche Grund vollständig konfluiert. Bei hochgradig reagierenden Fällen beschränkt sich aber die Veränderung nicht nur auf die eingeriebene Stelle, sondern es treten auch in der Nachbarschaft, manchmal im weitesten Umkreise dieselben Erscheinungen auf: entzündliche Knötchen in großer Zahl und dichter Anordnung vom gleichen Charakter wie an der Impfstelle. Im allgemeinen ist die Ausbreitung der R. nach der Fläche gewöhnlich nach 48 Stunden abgeschlossen und damit ihr Höhepunkt erreicht; die weiteren progressiven Veränderungen betreffen nur mehr die Beschaffenheit der Knötchen. Bei schwacher R. muß es zwar nicht zur Bläschen- und Pustelbildung kommen, und kann sich die Rückbildung sofort an das rein infiltrative Stadium anschließen. Zumeist nimmt aber die erwähnte Vesiculation und Pustulation immer mehr zu, so daß schließlich die meisten Papeln davon betroffen sein können. Häufig kommt es aber noch im Zentrum der Knötchen zu einer weiteren Umwandlung, nämlich zur Nekrosebildung, welche sich als eine der Kuppe der Papeln haubenartig aufsitzende, festhaftende, graubraune Kruste manifestiert. Manchmal kann man an einem Knötchen Nekrose, Pustulation und Infiltration als drei konzentrische Kreise nebeneinander sehen. In exzessiven Fällen kann die Nekrotisierung eine ziemliche Tiefe annehmen, wodurch Bilder entstehen, welche dem der papulonekrotischen Tuberkulide vollkommen identisch sind und auch mit den charakteristischen wie ausgestanzten Narben abheilen. Eine so exzessive Veränderung, wie sie *Maendl* an einem seiner Patienten gesehen hat, wo es zu einer kronenstückgroßen Nekrose des ganzen Impfbereiches mit Lymphangitis gekommen ist, haben wir an unserem ganzen Materiale nicht erlebt (abgesehen von den Einreibungen im Krankheitsherde, wovon wir später sprechen werden). Für ER. bemerkenswert ist, daß sowohl die Verteilung als auch die Ausbildung der Impfpapeln absolut nicht gleichmäßig ist und daß zur selben Zeit die verschiedensten Entwicklungsmorphen nebeneinander zu sehen sind. (Manchmal sahen wir bei stärkeren R. infolge Reizung der Arrectores pilorum eine gleichmäßige Cutis anserina im Impfbereich.) Die Zunahme der entzündlichen Veränderungen dauert nicht lange, im allgemeinen höchstens 3—4 Tage, woran sich die Rückbildung anschließt, welche sehr langsam vor sich geht und oft viele Wochen in Anspruch nimmt. Zunächst schwindet der akut entzündliche Farbenton und macht zunächst einem lividen, sehr bald aber einem bräunlichen Farbenton Platz. Bläschen und Pusteln trocknen ab und bilden trockene, graubraune, leicht abkratzbare Schüppchen, welche den stark abgeflachten Knötchen aufsitzen. Im ganzen Bereich der stattgehabten R. zeigt sich eine starke lamellöse Desquamation, die noch viele Wochen bestehen kann. Bei den leichteren Fällen ist wohl nach einigen Wochen nichts mehr zu sehen, bei den starken Rn. ist aber noch nach Monaten die Stelle der Impfung durch starke Betonung der Follikel, Abschilferung und Krüstchenbildung, sowie durch die braune Verfärbung kenntlich.

Die Impfreaktionen nach D. verlaufen im großen Ganzen in ähnlicher Weise, doch finden sich ganz regelmäßige und gesetzmäßige Abweichungen. Zunächst stellen wir fest, daß sich uns das E. als viel wirksamer zur Erzielung von lokalen R. erwiesen hat als das D., indem nicht nur in den meisten Fällen eine viel intensivere R. erzeugt wurde und wir in keinem einzigen Falle ein umgekehrtes Verhalten (DR. > ER.) feststellen konnten, sondern auch in manchen Fällen von sicherer Hauttuberkulose die DR. vollkommen ausblieb, wo wir ein deutliches, wenn auch schwaches E.-Resultat erzielten. Da diese unsere Erfahrung mit den Angaben anderer Autoren im direkten Widerspruch steht und einer Erklärung bedarf, wollen wir noch später darauf zurückkommen. Weiters: während beim E. die positive R. sich immer schon nach 24 Stunden anzeigte, fanden wir beim Löwensteinschen Präparat am nächsten Tag häufig noch nicht die mindesten Anzeichen einer Veränderung, sondern erst nach 48 Stunden, ebenfalls ein Zeichen gradueller Unterlegenheit. Beide angeführten Tatsachen scheinen für die Beurteilung der Mittel quoad diagnostischer Leistungsfähigkeit von Bedeutung. Neben ihnen lernten wir noch andere Differenzen im klinischen Bilde der R. kennen, denen eine ähnliche Bedeutung nicht zukommt, die aber trotzdem hier angeführt sein mögen. Während beim E. die Anordnung der Knötchen im Bereiche des Impfareales eine vollkommen ungleichmäßige war und sie überdies die größten Differenzen in ihrer Größe und entzündlichen Morphe aufwiesen, ist das Bild beim D. ein viel gleich- und regelmäßigeres. Die Impfpapeln sind wohl in den einzelnen Fällen mehr oder weniger dicht, aber doch immer in ziemlich gleichmäßiger Anordnung über den ganzen eingeriebenen Bezirk verteilt, zudem zeigen sie zur selben Zeit fast immer dieselbe Größe und denselben Entwicklungsgrad, so daß ein Nebeneinander der verschiedensten Bilder wie beim E. nicht vorkam. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Knötchen beim D. im allgemeinen viel zarter sind, eine kleinere Basis und eine mehr spitzkegelige Form haben, während die E.-Papel zumeist viel plumper ist, eine breitere Basis und flachere Kuppe, auch ein größeres Bläschen besitzt. Diese Unterschiede sind so charakteristisch, daß wir nach einiger Erfahrung schon ohne weiteres die beiden Rn. voneinander unterscheiden konnten. Sonst im Verlauf, Ausdehnung über die Nachbarschaft, Rückbildung keine Unterschiede.

Die hier beschriebenen klinischen Bilder der E.- und DR., welche abgesehen von den erwähnten kleinen Besonderheiten ziemlich identisch verlaufen, erinnern in weitgehendstem Maße an den Lichen scrophulosorum. Besonders wenn die akut entzündlichen Erscheinungen der ersten Tage geschwunden sind, der hochrote Farbenton einem mehr bräunlichen gewichen ist und die oberflächliche Desquamation beginnt,

ist wohl ein Unterschied der Einzelefflorescenz gegenüber dem Lichen scrophulosorum nicht mehr mit Sicherheit zu behaupten.

Es wäre eine Wiederholung des bereits von uns Gesagten und des geläufigen Bildes der lichenoiden Tuberkulose, wollten wir bestrebt sein, diese Ähnlichkeit ausführlicher nachzuweisen. Auch die nekrobiotischen Vorgänge in Gestalt der den Knötchen aufsitzenden, braunen Krusten sind dem Bilde des Lichen scrophulosorum nichts Fremdes. Häufig finden sich auch tiefergehende Nekrosen auf breiteren acneiformen Elementen im Verlaufe eines typischen Lichen scrophulosorum und stellen Übergangsformen zu den papulonekrotischen Tuberkuliden dar, wie ja überhaupt scharfe Grenzen zwischen den einzelnen Formen der Hauttuberkulose nicht aufzustellen sind. Wir können also sagen, daß die durch unsere Hautimpfungen gesetzten Veränderungen den spontan an der Haut des Tuberkulosekranken auftretenden spezifischen Erscheinungen vollkommen ähnlich sind. In der Regel erscheint das Bild der lichenoiden Form, bisweilen im Übergang zu papulonekrotischen Tuberkuliden. Bei der Natur dieser Dinge wird es uns nicht wundernehmen, wenn das Bild der Impfreaktion in manchen Fällen nach der einen oder anderen Richtung eine Verschiebung erfährt. So haben wir selbst Impfknötchen gesehen, welche ohne Umwandlung in Bläschen oder Pusteln und ohne konsekutive Schuppung infolge ihrer flachen Einlagerung in die Haut, durch glattglänzende Oberfläche und braunrote Farbe ganz einem primären Lupusknötchen glichen. Ebenso verständlich ist es, daß in dem erwähnten Falle von *Maendl* infolge exzessiver Empfindlichkeit Nekrose im ganzen Impfbereiche auftrat und dadurch ein der ulcerösen Hauttuberkulose sich nähernder Zustand resultierte.

Schon *Nobl* hat seinerzeit bei den diagnostischen Einreibungen mit der 50 proz. Tuberkulin-Lanolinsalbe (nach *Moro*) die täuschende Ähnlichkeit mit dem spontanen Lichen scrophulosorum festgestellt und dies auch an den histologischen Bildern nachgewiesen; nach ihm auch andere Autoren. *Perutz* und *Kaiser* haben bei ihren jüngsten Untersuchungen der durch dieselbe Salbe erzeugten R. in manchen Fällen bloß banal-entzündliche Erscheinungen, dann aber auch echte tuberkuloide Strukturen gefunden. Sie weisen auf die große histologische Ähnlichkeit mancher Fälle mit echtem Lupus vulgaris und auch mit dem Erythema induratum (*Bazin*) oder den Sarkoiden hin und machten interessanterweise die Beobachtung, daß manchmal das histologische Bild der TR. gerade jener Form der Hauttuberkulose entsprach, an der der betreffende Pat. erkrankt war. Ganz unverständlich bleibt uns die Forderung dieser Autoren, eine TR. nur dann als spezifisch anzusehen und für die Diagnose einer Tuberkulose zu verwerten, wenn die histologische Untersuchung „spezifische" Veränderungen ergeben hätte. Abgesehen davon, daß tuberkuloide Gewebsstruktur für Tuberkulose überhaupt nicht beweisend ist (*Kyrle*), finden sich auch banal-entzündliche Erscheinungen regelmäßig bei vielen Hauttuberkuloseformen, und zwar entweder als ausschließlicher Befund (Tuberculosis ulcerosa miliaris) oder als Vorstadium oder in Kombination mit tuberkuloider Struktur (Tuberculosis verrucosa cutis, Lupus vulgaris), so daß diese Anschauung schon aus dieser Erwägung von vornherein zu bekämpfen ist.

Auch wir haben an unserem Material eine Reihe von Excisionen vorgenommen, um die histologischen Bilder unserer Impfreaktionen zu studieren, da die bisherigen Untersuchungen dermatologischerseits nur die alte Moro-R. betrafen. Außerdem verfolgten wir noch den Zweck, beim D. den *Gottlieb* für das E. bereits gelungenen Nachweis zu erbringen, daß die mit dem Impfstoff eingeriebenen Tuberkel-

bacillenleiber wirklich in das Hautgewebe aufgenommen werden, und dadurch eine weitere Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit des Löwensteinschen Präparates zu gewinnen. Dem ersteren Zweck dienten Untersuchungen in den verschiedensten Altersstufen der TR., dem letzteren möglichst frühzeitige Excisionen am 1. und 2. Tag, da wir von den Untersuchungen *Gottliebs* beim E. wußten, daß die Tuberkelbacillen dort schon nach 24 Stunden in der Tiefe des Coriums zu finden sind und sich durch Aufschließung (chemische Veränderung) sehr bald dem leichten färberischen Nachweis entziehen.

Die histologische Untersuchung verschieden alter R.-Formen von D.-Einreibungen ergab ähnliche Befunde, wie sie von früheren Untersuchern an Gewebssubstraten der Moro-R. erhoben worden sind. Auch zeigt sich, daß beim Löwensteinschen Präparat das Eindringen der abgetöteten Tb.-Bacillen, die im Ausstrich der Emulsion leicht nachzuweisen sind, in Analogie mit dem Verhalten bei der E.-Salbe (*Gottlieb*) nur in ganz jungen Stadien zu verfolgen ist. Es finden sich nach 24 Stunden spärliche, nach *Ziehl* färbbare Stäbchen sowohl im Epithel als auch innerhalb der Follikel und in den obersten Cutislagen, während in älteren Stadien der offenbar rasche Abbau der Bakterienleiber ein Auffinden derselben im Schnittpräparat bereits nicht mehr gestattet.

Was den feineren Bau der meist follikulär orientierten papulösen Efflorescenzen der DR. anlangt, so ließ sich eine weitgehende Übereinstimmung mit jenen Beschreibungen feststellen, die von *Nobl, Tschilin-Karian, Perutz* und *Kaiser* an analogen Blüten der alten Moro-R. geliefert worden waren. Es fanden sich hier manchmal, und zwar besonders an den jüngeren Formen nur banalentzündliche Veränderungen in Form von exsudativem Ödem, kleinzelliger, häufig dem Verlauf von Blutgefäßen folgender Infiltration mit gleichzeitiger, vorwiegend an die Follikel gebundener Epithelproliferation. Andererseits ließen sich vorwiegend an älteren, bis zu 9 Tagen reichenden Reaktionsstadien auch häufig neben den erwähnten Strukturen oder im Vordergrunde deutlich tuberkuloide Gewebsveränderungen nachweisen. Wenn auch in keinem der untersuchten Fälle etwa typische Tuberkelknötchen mit zentraler Verkäsung und reichlichen Riesenzellen zu sehen waren, so boten gut abgesetzte, gelegentlich knötchenförmige Anhäufungen von epitheloiden Zellen und lymphatischen Elementen doch Bilder, die in vieler Hinsicht an manche Formen des Lupus vulgaris oder gewisser Haut-Tde. erinnerten. Die von den erwähnten Autoren, insbesondere von *Nobl* betonte Ähnlichkeit mit den anatomischen Veränderungen des Lichen scrophulosorum ließ sich vielfach bestätigen; neben mehr unspezifischen perifollikulären Infiltraten ergaben sich auch Formen, die bei gleichzeitiger follikulärer Hyperkeratose tuberkuloiden Bau — Gehalt an epitheloiden Zellen und Lymphocyten — aufwiesen und gelegentlich auch mit Tendenz zu eitriger Einschmelzung, entsprechend der auch mikroskopisch sichtbaren Pustulation, einhergingen.

Daß in der Lokalisation der mikroskopischen Veränderungen gerade die Beteiligung der Follikel prävaliert, dürfte sich wohl am einfachsten dadurch erklären, daß beim Einreiben der Salbe gerade hier die natürliche Eintittspforte für die Hauptmenge der Bacillenemulsion gegeben ist, analog wie bei der Schmieröldermatitis das mechanische Moment der Einreibung die follikuläre Lokalisation des Prozesses bedingt. Dementsprechend kommt es auch bei der Impf-R. in der Regel an den Follikeln zu den ersten Veränderungen, und zwar unspezifischer und später oft spezifischer Natur, die dann eben mehr oder weniger dem Bilde des Lichen scrophulosorum entsprechen können. Keinesfalls kann aber wohl ein

solches Verhalten so aufgefaßt werden, daß es sich um Provokation eines latenten Lichen scrophulosorum handelt, wie dies *Tschilin-Karian* meint. Spricht hiergegen schon das Auftreten der gleichen Blüten bei Individuen der verschiedensten Altersstufen, die gar nicht zu diesen Formen der Haut-Tb. neigen, so zeigt sich auch, daß histologisch dem Substrat der Impfpapeln zwar häufig ein dem Lichen scrophulosorum recht ähnlicher Aufbau entspricht, oft aber auch weitgehende Abweichungen im Sinne starker Exsudation und Nekrosetendenz zu bemerken sind. Wir können uns ferner auch nicht der Anschauung von *Perutz* und *Kaiser* anschließen, daß nur das Vordandensein tuberkuloider Gewebsstruktur für die Spezifität der R. beweisend ist. Wohl finden sich nicht selten in der R.-Form der Salbeneinreibung weitgehende Beziehungen zu der Art des tb. Grundleidens — so fanden auch wir bei einem Falle von Erythema induratum (*Bazin*) ausgedehnte, bis in die tieferen Cutislagen reichende, die Gefäße mantelartig umgreifende Epitheloidzelleninfiltrate oder bei einem Falle von papulonekrotischem Td. beginnende keilförmige Nekrose und eitrigen Zerfall —, so waren doch in anderen Fällen, wo schon die klinische Identifizierung eindeutig tuberkulöser Hautveränderungen für die Spezifität der R. sprach, manchmal nur unspezifische Entzündungsvorgänge anzutreffen. Ein solcher Befund kann um so weniger gegen die Spezifität einer R. sprechen, da doch schon bei Prozessen sicherer tb. Ätiologie wie Lupus, Lichen scrophulosorum, Erythema induratum es gar nicht immer so leicht ist, aus dem histologischen Gewebsbefund den charakteristischen Zusammenhang mit der Tb. nachzuweisen, was noch mehr für gewisse Formen des Lupus pernio, der Livedo racemosa tb. Ätiologie, besonders wohl aber für den Lupus erythematodes gilt, dessen regelmäßig (im Sinne tb. Aufbaues) negativer Gewebsbefund trotzdem seine Zugehörigkeit zur Td.-Gruppe nicht ausschließt. Es können andererseits, worauf die Untersuchungen *Kyrles* wieder hingewiesen haben, auch Prozesse nicht tb. Genese gelegentlich weitgehende Ähnlichkeit mit tuberkuloider Struktur aufweisen. Wenn wir mit *Kyrle* annehmen, daß die jeweilige Erscheinungsform solcher Veränderungen mit dem Allergiezustand des Organismus innig zusammenhängt und je nach dem Grade der Immunität fließende Übergänge von unspezifisch entzündlicher R. bis zu charakteristisch ausgeprägten tuberkuloiden Gewebsformationen zustande kommen, so wird auch im Rahmen dieser Auffassung das Verhalten der Impf-R. mit ihrem bald banal-entzündlichen, bald mehr tuberkuloiden Aufbau verständlich erscheinen, ohne daß sich aus dem Überwiegen der einen oder der anderen Gewebskomponente sichere Schlüsse über die Spezifität der R. ergeben.

Als Ergebnis unserer bisher allgemein gehaltenen Untersuchung wollen wir vorläufig feststellen, 1. daß beide Mittel imstande sind, an der allergischen Haut eine spontanen Tb.-Formen in klinischer und histologischer Hinsicht ganz analoge Entzündung hervorzurufen, und 2. daß auch beim D. die Aufnahme der darin enthaltenen Tuberkelbacillen und ihr Abbau in der gleichen Weise erfolgt wie beim E.

Wir kommen nun noch kurz auf die *Abweichungen* zu sprechen, welche die beiden Mittel in ihrer Wirkungsweise zeigen, und wollen eine Erklärung dafür versuchen. Zunächst haben wir festgestellt, daß das E. in erhöhtem Maße befähigt ist, Lokalreaktionen zu erzeugen als D., indem die R. häufiger auftritt, ferner in vielen Fällen deutlich stärker und schließlich bisweilen früher nachzuweisen war (nach 24 Stunden) als die DR. (nach 48 Stunden). Im Widerspruch dazu steht die Mitteilung von *H. Moro* und *Maendl*, welche mit dem Löwensteinschen Präparat in einigen Fällen stärkere R. gesehen haben, wenn sie sich auch in ihrem Endurteil vorsichtig ausdrücken („scheinen an Intensität und Deutlichkeit

gewonnen zu haben", „wir hatten den Eindruck, als ob"). Wir müssen erklären, daß wir keineswegs voreingenommen waren, und daß es sich bei unseren gegenteiligen Befunden sicherlich um keine Täuschung handeln kann, und daß wir uns ehrlich bemüht haben, diese Widersprüche zu beseitigen oder zu erklären. Da wir die beiden R. ebenso wie die genannten Autoren immer an demselben Patienten ausführten, wodurch die Fehlerquelle individueller Verschiedenheit ausgeschlossen war, dachten wir an Unterschiede in der Technik. Wir haben darum späterhin die Menge, Intensität und Dauer der Einreibung mit dem Löwensteinschen Präparat gegenüber der Vorschrift in erlaubten Grenzen erhöht, und trotzdem erhielten wir keine anderen Befunde. Außerdem wurden die Resultate nicht nur von uns beiden, sondern von zahlreichen Herren gesehen, obwohl bei dem wiederholten Zutreffen, dem deutlichen Kontrast und dem Fehlen jedes gegenteiligen Verhaltens an eine subjektive Täuschung nicht zu denken war.

Für uns bleibt also die Tatsache unzweifelhaft bestehen, daß E. stärkere LR. hervorzurufen pflegt als D. Dies erscheint uns auch recht gut verständlich, da *Moro* bei der Herstellung seines Präparates eifrigst bemüht war, dasselbe in der Haut zu fixieren und zum Zwecke der Vermeidung von HRn. die schnelle Aufnahme in die Zirkulation zu verhüten. Gegenüber der zäh-salbigen Konsistenz des E. erscheint das flüssige D. viel eher geeignet, nicht zu lange in der Haut liegen zu bleiben und daher auch geringere lokale Entzündung zu erzeugen, wie ja auch bei dem Petruschkyschen Liniment sehr häufig LRn. überhaupt vollkommen ausblieben, dafür sich um so stärkere HRn. einstellten. Für diagnostische Zwecke ist diese Eigenschaft flüssiger T. unzweifelhaft ein Nachteil, während die Erzeugung von HRn. zu therapeutischem Behufe verschiedentlich beurteilt wird. Für Dermatologen haben sicher auch starke HRn. (bei Ausschluß von Lungenherden) nicht den Schrecken, welcher vielleicht in der Kinder- oder Lungenpraxis gerechtfertigt ist, und wir wollen auch auf die Vermeidung von HRn. absolut kein Gewicht legen. Es scheint uns daher für dermatologische Zwecke die schwächere LR. des D. bei vielleicht häufigeren HRn. in therapeutischer Hinsicht keineswegs gegen dieses Mittel zu sprechen.

Die flüssige Konsistenz des D. und seine leichte Einreibbarkeit in die Haut scheint uns noch einen zweiten Unterschied in der Impf-R. zu erklären, nämlich das vollkommen gleichmäßige Verhalten im ganzen Einreibungsbereich. Das E. setzt seiner Einreibung infolge seiner dick-zähen Beschaffenheit großen Widerstand entgegen und verlangt eine ziemliche Kraftanstrengung. Da die Intensität der manuellen Einreibung natürlich keine durchaus gleichmäßige ist, so dürfte es auch nicht überall in gleicher Menge in die Haut eindringen. Das D. dagegen läßt sich sehr leicht einreiben, verschwindet sehr bald und daher gleichmäßig in der Haut, wodurch das gleichförmige Zustandekommen der R. ihre Erklärung finden dürfte.

Bevor wir zur Besprechung unseres Krankenmaterials übergehen, wird es von Vorteil sein, *die verschiedenen Grade der R.* in Gruppen einzuteilen und uns dabei an die Zahl und Dichte der Impfpapeln, also an die Extensität des Prozesses zu halten, mit welcher ja die Intensität

der entzündlichen Erscheinungen immer parallel geht. Wir werden Fälle mit ganz spärlichen Knötchen als schwache = +, solche, bei denen im Impfbereich zahlreiche Papeln aufgetreten sind, aber doch noch Felder unveränderter Haut zwischen sich frei lassen, als mittelstarke = ++, Fälle, wo es zu einer Konfluenz der Entzündung im Impfbereiche mit dicht aneinandergereihten Knötchen gekommen ist, als konfluierende = +++, und schließlich, wo ein Übergreifen auf die weitere Nachbarschaft erfolgte, als übergreifende = ++++ R. bezeichnen.

Zunächst wollen wir über *die Beziehungen unserer Rn. zu den einzelnen Krankheitsformen* berichten, woraus sich ein Schluß auf ihre diagnostische Leistungsfähigkeit ergeben wird. Zuerst haben wir als Kontrolle an einer Reihe banaler Dermatosen, bei denen aktive Tb. auszuschließen und auch anamnestisch nicht feststellbar war, konstatiert, daß sie auf die Einreibung der Mittel nicht im mindesten reagierten. Bei unserem Tb.-Material — es waren nicht durchwegs aktive Haut-Tb., sondern auch solche mit Residuen spezifischer Erkrankungen, wie alte Skrophulodermnarben, operierte Halslymphome, alte Lungenspitzenkatarrhe — haben sich nun unsere Mittel sehr gut bewährt und zum Nachweis des allergischen Zustandes außerordentlich befähigt erwiesen. Daß zwischen den beiden Mitteln aber ein starker gradueller Unterschied besteht, wurde schon erwähnt. Bei der Analyse dieser Verhältnisse finden wir: Unter den 3 Patienten, welche auf E. schwach, dagegen auf D. gar nicht reagierten, waren 2, bei denen die Tb. wohl als abgelaufen zu betrachten war (Narben nach Lymphomoperation am Halse, Skrophulodermnarben am Halse), und einer mit einem recht geringfügigen, ebenfalls schon älteren und in Rückbildung begriffenen Erythema induratum (Bazin). Auch bei den Fällen, wo die DR. an Intensität in auffallender Weise hinter der ER. zurückblieb, handelte es sich vorwiegend um ältere, wenig aktive Prozesse, woraus man eine gewisse Gesetzmäßigkeit ableiten kann. Die schwereren oder aktiveren Formen der Haut-Tb. dagegen zeigten alle mit dem D. ebenso wie mit dem E. sehr intensive Rn., obwohl auch hier noch häufig geringe graduelle Unterschiede zu ungunsten des D. zu sehen waren. Über diese Differenzen der beiden Mittel haben wir schon früher ausführlich gesprochen und eine Erklärung dafür gegeben.

Die höchsten Grade der R. fanden wir bei einigen Fällen von ausgedehntem *Lupus vulgaris*, wo die als übergreifende (= ++++) beschriebene Entzündung zu sehen war. Das Verständnis dieser *übergreifenden R.* ist nicht ohne weiteres gegeben, da die LR. nach unserer Anschauung durch Einwirkung von Antikörper auf das in die Haut eingeriebene Antigen entsteht und es erklärt werden muß, wieso auch außerhalb der Einreibungsstelle den Impfpapeln vollkommen analoge

Knötchen, und zwar manchmal im weitesten Bereich und großer Zahl auftreten können. Auf Grund unserer Beobachtungen glauben wir dies ungezwungen durch *Diffusion des T. und Transport mit dem Saft- und Lymphstrom in der Haut* erklären zu können. Wir haben bei allen derartigen Rn. die Beobachtung gemacht, daß das Übergreifen auf die Nachbarschaft in besonders starkem Maße nach der Seite des Lymphstromes, also zu den regionären Lymphdrüsen hin erfolgte, während sie nach den anderen Seiten hin nur in geringerem Maße die Grenzen der Einreibung überschritten.

So sahen wir z. B. bei einer Einreibung an der Brust über dem Pectoralis major das Übergreifen der Knötchen an der lateralen Seite in besonderer Dichte und Ausdehnung fast bis zur Axilla hin, während an den drei anderen Seiten des quadratischen Impfbezirkes die Knötchen nur in spärlicher Anzahl und höchstens 1—2 cm übergriffen; in gleicher Weise bei einem anderen am Rücken neben der Wirbelsäule eingeriebenen Patienten dichte Koötchenaussaat über die seitlichen Rumpfpartien gegen die Axilla zu.

Natürlich ist ein sehr hoher Grad von Allergie vorauszusetzen, damit auf die bei Verteilung über ein so großes Hautgebiet sehr geringen Mengen T. noch ein Effekt zustandekommen kann.

Eine ähnliche Ausdehnung der Impfwirkung auf die Nachbarschaft hat schon *Nobl* bei seinen T.-Salbeneinreibungen beobachtet und in gleicher Weise erklärt. Das Auftreten eines echten Lichen scrophulosorum mit typischer Lokalisation und Gruppierung, wie ihn *Nobl* bei einem seiner jugendlichen Patienten gesehen und als Sichtbarwerden eines schon angebahnten, aber noch okkulten Lichen scrophulosorum im Anschluß an die Tuberkulinisierung beschrieben hat, wurde an unseren größtenteils dem Kindesalter entwachsenen Kranken begreiflicherweise nicht beobachtet.

Bei den zahlreichen Fällen von *Erythema induratum* (*Bazin*) waren die R.n in der Regel sehr intensiv, aber von Alter, Ausdehnung und Aktivität des Prozesses abhängig. Ein Fall von multiplen *Sarkoiden* der Oberarme zeigte stark positive R. Erwähnt sei ferner, daß wir 2 Fälle von typischem *Erythema nodosum* infolge intensiver LR. und Mitreagierens der Herde auf spezifische Ätiologie zurückgeführt haben, wie ja überhaupt die Auffassung einer sehr komplexen, zum Teil tb. Ätiologie des Erythema nodosum sich heute immer mehr Geltung verschafft. Der weitere protrahierte Verlauf des Krankheitsbildes und Übergang in indurierte Knoten gaben unserer Auffassung recht. Sehr intensive R. fanden wir auch bei den *papulonekrotischen Tuberkuliden.* Erwähnt sei besonders ein Fall, bei welchem die R. auf E. (nicht auf D.) tiefgreifende Nekrosen auf breiter geformten Papeln verursachte und den an der Streckseite der Unterarme befindlichen spontanen Blüten vollkommen identische Efflorescenzen entstanden, welche auch mit charakteristischer Narbenbildung ausheilten und analogen histologischen Bau zeigten. In diesem sowie einem Falle von Lupus vulgaris, wo die oben bereits beschriebenen primären Lupusknötchen ganz ähnlichen

Bildungen auftraten, sehen wir Beispiele dafür, daß die Impfpapeln nicht so selten die Form gerade jener Tb.-Art annehmen, an welcher der Patient leidet, was für eine *besondere, durch die individuellen Verhältnisse bedingte, variante R.-Fähigkeit* des betroffenen Organismus spricht.

Wie sehr übrigens das Aussehen der Impfpapeln von *konstitutionellen Verhältnissen* abhängig sein kann, haben uns 2 Fälle gezeigt. Bei einem Psoriatiker, der infolge alter Apicitis mittelschwach auf E. und D. reagiert hatte, wandelten sich die zerstreut stehenden Impfpapeln nach ursprünglicher Rückbildung innerhalb 4 Wochen zu typischen *Psoriasiseffloreseenzen* um, indem an der Kuppe dicke, silberglänzende, mit Basisblutung abkratzbare Schuppen auftraten, eine Veränderung, die durch die „parakeratotische Diathese" des Patienten erklärt war. Bei einem zweiten Falle mit Lupus vulgaris waren im Laufe einer übergreifenden DR. äußerst dichtstehende Papeln an der ganzen äußeren Brustseite aufgetreten und nahmen alsbald den Charakter eines *Lichen spinulosus* (feinste, stachelförmige Hornfortsätze an der Kuppe der Knötchen) an, was nur durch die zur Verhornung neigende Hautbeschaffenheit des Patienten zu erklären war.

Einen stärkeren Ausfall der LR. im Krankheitsherd gegenüber der Impfung an einer gesunden Hautstelle, was auf das reichlichere Vorhandensein von Antikörpern im Krankheitsherd zurückzuführen ist, haben wir bei unserem Material immer wieder konstatieren können und auch zu therapeutischen Zwecken verwendet, worauf wir noch zurückkommen werden. Daß dieser Umstand bei sonst negativer R. noch mit Erfolg zur Diagnose herangezogen werden kann, wurde schon erwähnt und sollte nicht außer acht gelassen werden.

Wir haben bisher nur über LRn. gesprochen und müssen noch kurz auf die *Allgemein- und Herderscheinungen* eingehen. Verläßliche Angaben über Temperaturen stehen uns nicht zu Gebote, da unser Patientenmaterial ein ausschließlich ambulantes war. Doch dürften Temperatursteigerungen nicht zu oft vorgekommen und mit den uns berichteten übrigen *Allgemeinerscheinugnen* (Mattigkeit, Kopf-, Gliederschmerzen, gesteigertes Schlafbedürfnis) parallel gegangen sein. Solche wurden nur in den Fällen hochgradiger LR., im ganzen nicht zu häufig angegeben und haben nie ärgere Störungen verursacht. *Herdreaktionen* sind in der Haut im allgemeinen weniger zu erwarten als in den inneren Organen, weil ihr infolge der Zirkulationsverhältnisse und schlechteren Durchblutung weniger Reaktionsstoffe zugeführt werden; die percutanen Methoden geben zudem für das Zustandekommen von Herderscheinungen ungünstigere Aussichten als die subcutane Injektion, weil der größte Teil des Impfstoffes schon in der Haut abgebaut wird und daher weniger unverändertes Antigen bis zu den Krankheitsorten gelangt. Trotz dieser Verhältnisse haben wir HR. in der Haut auch bei unseren Methoden gesehen.

Daß selbst beim E. Herd-Rn. vorkommen können, wurde schon von mehreren Autoren, allerdings für Lungenherde berichtet (siehe oben); um so mehr sind aber

solche infolge seiner Beschaffenheit beim D. zu erwarten. Unsere Untersuchungen, welche vorerst auf den einwandfreien Vergleich der Cutan-Rn. gerichtet waren und zum Zwecke der Ausschaltung individueller Beeinflussung gleichzeitig an demselben Patienten vorgenommen wurden, haben uns leider über den Unterschied der beiden Mittel in dieser Richtung nichts aussagen können, da aufgetretene Herd-R. nicht auf das eine oder andere Präparat bezogen werden konnten. Zu dieser Feststellung werden noch zwei parallele Untersuchungsreihen von ausschließlich mit E. und ausschließlich mit D. behandelten Fällen nötig sein, wobei aber nur ein sehr großes Material die Fehlerquelle einer zufälligen, nicht in dem Präparat gelegenen, sondern durch individuelle Verhältnisse begründeten Beeinflussung der Einzelresultate wird ausschalten können.

Über unsere bisherigen Erfahrungen mit den gleichzeitig angewendeten Mitteln können wir kurz berichten, daß wir HRn. ziemlich selten gesehen haben, kaum je bei Lupus vulgaris, am deutlichsten bei Fällen von Erythema induratum, wo sie als hellroter, entzündlicher Saum um die lividen Flecke auftraten und einen deutlichen Farbenkontrast ergaben.

Zum Schlusse noch über *unspezifische und paraspezifische Rn.*, welche an einem kleineren Kontrollmaterial erprobt wurden. Eine Reihe banaler Dermatosen, die weder an Tb. noch an einer sonstigen, in Betracht kommenden Infektion litten, hat gezeigt, daß ganz unspezifische Rn. nicht vorkommen. Dagegen haben wir die bekannte Tatsache, daß besonders Tertiärluetische nicht selten auf T. reagieren, auch an unserem Materiale beobachtet. 3 Fälle im gummösen Stadium (der eine davon kongenitalluetisch) ergaben alle eine schwache bis mittelstarke R., und zwar sowohl auf E. als auch auf D., woraus erhellt, daß die schwächere Wirkung des D. nicht eine größere Spezifität des Mittels gewährleistet. Einige Fälle älterer latenter Lues verliefen ganz negativ, 1 Fall behandelter sekundärer Lues ergab eine stark konfluierende R., war aber auf Tb. verdächtig.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß wir mit beiden Mitteln in diagnostischer Hinsicht sehr zufrieden waren und daß sie uns das leisteten, was man von Tn. überhaupt erwarten kann. Trotz der zahlreichen Einschränkungen in der diagnostischen Verwertbarkeit glauben wir doch, daß sie für den mit den biologischen Tatsachen vertrauten Fachmann manches leisten werden und unter strenger Kritik auch zum diagnostischen Kalkül herangezogen werden können. Sonst aber bieten sie ein ausgezeichnetes Mittel *zur Feststellung des jeweiligen biologischen Reaktionszustandes, Prognose, Indikation und Kontrolle spezifischer Behandlung.*

Von viel größerer Wichtigkeit als die diagnostische ist unbestritten *die therapeutische Seite des T.-Problems* und wären alle Versuche, die in der Behandlung der Haut-Tb. oft mit Unrecht vernachlässigten biologischen Methoden wieder mehr zur Geltung zu bringen, zu begrüßen. Unbestritten ist, daß bei einigen Formen der Haut-Tb., wie dem Skrophuloderm und besonders den Tuberkuliden, die ja schon

spontan zur Heilung neigen und minder aktive Erreger enthalten, schon mit T. allein die schönsten Erfolge zu erzielen sind. Aber auch beim Lupus vulgaris, der ja einen schwereren, selbständigen und progredienten Prozeß vorstellt und bei dem die Verhältnisse für eine künstliche Immunisierung wegen der schlechteren Durchblutung und schwereren Zugänglichkeit für die Immunstoffe ungünstiger gelegen sind als bei inneren Herden, wird eine spezifische und energische T.-Behandlung durch Besserung des tb. Allgemeinzustandes und durch Anregung der Abwehrvorgänge weiteres Fortschreiten und Rezidivieren eindämmen und dadurch die lokalen, auf die Zerstörung des lupösen Gewebes gerichteten Maßnahmen auf das Wirksamste unterstützen können. Bei der Haut liegen ja die Verhältnisse in mancher Beziehung günstiger, da die für den therapeutischen Effekt so sehr erwünschten HRn. (*Löwenstein*) hier nicht die bei den inneren Erkrankungen so gefürchtete Kehrseite einer lebensbedrohenden Progredienz haben, was eine viel energischere und progressivere Dosierung ermöglicht, schließlich auch dadurch, daß Hautherde durch intrafokale T.-Anwendung einer direkten Wirkung zugänglich sind.

Unsere therapeutischen Versuche mit dem E. und D., welche noch nicht als abgeschlossen zu betrachten sind, haben trotz der Kürze der Zeit schon sehr erfreuliche und ermutigende Ergebnisse gezeitigt, die noch weiter ausgebaut werden sollen. Zu Heilzwecken haben wir selbstverständlich wiederholte Einreibungen vorgenommen und dabei nach der Vorschrift das vollkommene Abklingen der früheren Entzündung abgewartet, gewöhnlich 3—4 Wochen, obwohl wir glauben, daß sie gefahrlos auch früher wiederholt werden könnten. Bei den *Revaccinationen* haben wir die Beobachtung gemacht, daß sehr häufig die neuerliche Impfung sich viel stärker manifestierte als die erste, was für eine Zunahme des Immunisierungsgrades des Organismus sprach und schon als Zeichen einer günstigen Beeinflussung gewertet werden mußte; ferner daß bei neuerlicher Einreibung auch die älteren, schon abgeklungenen Impfherde aufflackerten, also mitreagierten, was zu einer Summierung der Wirkungen führen mußte und uns ebenfalls sehr erwünscht war. Über den therapeutischen Effekt können wir sagen, daß wir uns sehr bald von dem *günstigen Einfluß von starken HRn. auf den Ablauf der Krankheit* überzeugt haben. Bei 1 Falle von Erythema induratum — welches ja anerkanntermaßen überhaupt sehr günstige Aussichten bietet — trat schon nach einer einzigen E. + D.-Einreibung, die zu einer deutlichen entzündlichen R. um die 3 Monate alten Knoten geführt hatte, ziemlich schnelle Rückbildung aller Erscheinungen ein. Ähnlich günstige Erfolge sahen wir auch bei anderen Bazin-Fällen. Auch die papulonekrotischen Tde. erwiesen sich in gleicher Weise beeinflußbar, in 1 Falle nach anfänglichem Auftreten neuer Efflorescenzen zwischen den alten. Ziemlich unbeeinflußt blieben da-

gegen bei der gewöhnlichen Methode die Fälle von Lupus vulgaris. Die schwere Zugänglichkeit der von einem Lymphoidzellenmantel umgebenen Affektion, was vielleicht auch das seltenere Auftreten von HRn. erklärt, dürfte für die mangelnden Erfolge verantwortlich zu machen sein. Wir gingen daher sehr bald dazu über, das alte Verfahren der *intrafokalen T.-Einreibung* — in jüngster Zeit hat *Volk* an Lupuskranken sehr schöne Erfolge von E.-Einreibung demonstriert — auch an unseren Kranken anzuwenden, wobei wir in der Wirkung beider Mittel keinen Unterschied konstatierten. Der Erfolg war in jedem Falle eine die Intensität der gewöhnlichen R. bei weitem übersteigende, *diffus-nekrotisierende Entzündung*. Im Bereiche des eingeriebenen Herdes kam es sehr bald zu einer heftigen Rötung, Schwellung und entzündlichen Durchtränkung, Desquamation der oberflächlichen Schichten mit konsekutivem Nässen und zu mehr oder weniger tiefgreifender Abstoßung von Gewebe mit nachfolgender oberflächlicher Geschwürsbildung. Sehr häufig griff die Entzündung dabei auch auf die Nachbarschaft über, hatte aber dort durchaus den Charakter der gewöhnlichen lichenoiden Impf-R. Die Tiefe der Nekrose war nirgends besonders mächtig, doch im allgemeinen von der Dicke des lupösen Gewebes abhängig, so daß z. B. bei einem serpiginösen, im Zentrum abgeflachten Herd die stärksten Nekrosen an den verdickten Randpartien erfolgten. Nach wenigen Tagen trat die Rückbildung der Entzündung und — unter Borsalbenverband — die Verheilung des mit saftig-rotem Grunde versehenen Substanzverlustes ein, welcher je nach der Tiefe früher oder später, längstens nach 3 Wochen vollkommen epithelisiert war. Der Lupusherd erwies sich dann als wesentlich abgeflacht und wurde neuerlich einer ähnlichen Behandlung unterzogen. Unsere Fälle haben wir erst 2 mal hintereinander behandeln können, haben aber schon in dieser kurzen Zeit bei sehr großen und stark elevierten Lupusherden eine vollkommene Abflachung bis in das Hautniveau erzielen können. Eine vollständige Heilung ist bisher dadurch in keinem Falle erreicht worden, doch ist ja die Behandlung noch nicht abgeschlossen und soll diese Methode keineswegs allein, sondern in Kombination mit den anderen Behandlungsmethoden verwendet werden. Sicher ist es, daß diese Methode geeignet ist, starke lupöse Infiltrate in ähnlicher Weise wie die elektiven Ätzmethoden, wenn auch etwas langsamer und nur schichtweise, dafür aber viel schmerzloser zur Zerstörung zu bringen, wobei aber daneben sicher noch eine zweite, die immunisatorische Wirkung der Einreibung zur Geltung kommt (künstliche HRn.!) und das endgültige Schicksal des Herdes auf das Günstigste beeinflussen dürfte. Wir hatten jedenfalls von dem Aussehen der Herde schon nach der kurzen Behandlung den denkbar besten Eindruck und werden die Leistungsfähigkeit der Methode noch weiterer Untersuchung unterziehen.

Bei unseren bisherigen Versuchen haben wir absichtlich von jeder anderen Behandlung abgesehen, doch wollen wir selbstverständlich bei der immunisierenden Therapie keineswegs auf die zahlreichen anderen, äußerst wertvollen Behandlungsmethoden und auf eine jeweilig dem Falle angepaßte, sachgemäße Kombination oder Alternation derselben verzichten, wobei dann noch ganz andere Resultate zu erzielen sein werden. Für die spezifische Behandlung haben wir jedenfalls aus unserem kleinen Material ersehen, daß die HR. einen sehr wesentlichen Faktor für die Heilwirkung darstellt und daß es sehr von Vorteil sein kann, sie bei sonstigem Versagen durch Einreibung im Krankheitsherd selbst hervorzurufen. Ob nicht das D. besser geeignet ist, HRn. zu erzeugen, was für dermatologische Heilzwecke nach unserer Meinung ein Vorteil wäre, haben uns unsere bisherigen Untersuchungen nicht ergeben. Für das E. andererseits muß in Erwägung gezogen werden, ob nicht die in den Impf-R. der Haut gebildeten Immunkörper, welche nach der Vorstellung *E. Moros* den Krankheitsherden passiv zugeführt werden sollen, gerade den Hautherden infolge ihrer schlechteren Blutversorgung und insbesondere dem am schwersten zugänglichen Lupus vulgaris in geringerem Maße zugute kommen als den inneren Organen und ob nicht dadurch der gerühmte Vorzug dieser Methode gerade für die Behandlung des Lupus weniger in Betracht kommt. Für die Behandlung der Kinder- und Lungentuberkulose mögen vielleicht diese Vorteile des E. zurecht bestehen. Gerade für die Behandlung der lupösen Tb. verlangt aber *Löwenstein* jedesmalige HR. und die energischeste Form der spezifischen Behandlung, nämlich zunächst mit großen und rasch steigenden AT.-Injektionen, dann mit Bacillenemulsion und schließlich mit schwach virulenten, lebenden Tuberkelbacillen. Über all dies bestehen noch keine klinischen Erfahrungen, welche allein erst die sichere Entscheidung über die Vorteile der einen oder der anderen Behandlung bringen werden. Wenn sich auch eine solche intensive Behandlung als überlegen erweisen sollte, so haben wir doch mit unseren percutanen Methoden bisher schon so schöne Effekte gesehen, daß wir ihre weitere Erprobung im größeren Stile fortsetzen werden und sie auch anderweitig empfehlen müssen. *Für die allgemeine Praxis wird die kolossale Bequemlichkeit und Einfachheit der Handhabung sowie die relative Gefahrlosigkeit von E. und D. einen ungeheuren Vorzug vor den subcutanen Injektionen darstellen, in der Kinder- und Lungenpraxis die geringere Gefahr von Herdreaktionen vielleicht für ihre Wahl bestimmend werden und auch in der Dermatologie müssen diese beiden Mittel für leichtere Fälle der Haut-Tb., insbesondere die kolliquativen und die verschiedenen Formen der Td. als vollkommen ausreichend, schließlich für die Behandlung des Lupus vulgaris bei intrafokaler Anwendung und in Abwechslung mit anderen Methoden als äußerst wirksam bezeichnet werden.*

Zusammenfassung:

1. Im E. und D. haben wir äußerst wirksame Mittel zur Erzeugung cutaner R. am tb. infizierten Organismus kennengelernt.

2. Die Impf-Rn. zeigen den spontanen Formen der Haut-Tb. sowohl klinisch als auch histologisch ganz analoge Bilder.

3. Ihre Wirkung ist als R. von spezifischem Antigen und spezifischen Antikörpern aufzufassen und treten nur unter ganz bestimmten Verhältnissen paraspezifische Rn. auf.

4. In diagnostischer Hinsicht entsprechen sie vollkommen allen Anforderungen, wobei nur ein gewisser gradueller Unterschied zwischen dem E. und dem D. zu konstatieren ist.

5. Auch in therapeutischer Richtung haben sie sich als durchaus wirksame Mittel bewährt und ließen sich bereits für die Behandlung der Haut-Tb. bestimmte Indikationen aufstellen.

6. Durch die hervorragende Einfachheit und Schnelligkeit ihrer Anwendung, sowie ihre relative Gefahrlosigkeit erscheinen sie für die allgemeine Praxis geradezu prädestiniert.

Literatur.

Asal und *Falkenheim*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — *Falkenheim* und *Gottlieb*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40. — *Fellner*, Volkmanns Vorträge. Leipzig 1919. — *Gottlieb*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 13. — *Gottlieb* und *Heller*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — *Kerssenboom*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 4. 1919. — *Löwenstein*, Handbuch der gesamten Tuberkulose-Therapie. Berlin-Wien 1923. — *Löwenstein*, Seuchenbekämpfung 1924, Nr. 3/4. — *Maendl*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, Nr. 13. — *Moro, E.*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 23. — *Moro, H.*, Med. Klinik 1924, Nr. 6. — *Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — *Nobl, G.*, Dermatol. Zeitschr. **16**. 1909. Wien. dermatol. Ges., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1909. — *Perutz* und *Kaiser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**, 3. 1924. — *Schellenberg*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 21. — *Tschilin-Karian*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**. 1914.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Erlangen. — Vorstand: Professor Dr. *L. Hauck.*)

Ein Beitrag zur Kasuistik des subcutanen Sarkoids Darier-Roussy.

Von

Dr. Paul Görl.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. September 1924.)

Da seit *Dariers* Veröffentlichung seiner 3 Fälle von subcutanem Sarkoid die Angaben in der Literatur über diese Krankheit sehr spärlich sind, sei über den folgenden Fall berichtet:

Frl. A. W., 50 Jahre alte Wirtschafterin. Keine Anhaltspunkte für Tuberkulose, weder in der persönlichen noch in der Familienanamnese.

Beginn der Hauterkrankung 1913 mit einem haselnußgroßen, subcutanen, sich heiß anfühlenden, ziemlich schmerzhaften Knoten in der rechten Schultergegend.

1914 nach erfolgloser bisheriger Behandlung Aufnahme in die Med. Klinik Erlangen. Am Rücken und an der rechten Schulter mehrere kirsch- bis taubenei-, teilweise fast bis handtellergroße, subcutane, druckschmerzhafte Knoten. Die Haut selbst nur leicht bläulich. Gleichzeitig abendliche Temperaturen bis 39°. Therapie: Tuberkulin- und Arseninjektionen, Sonnenbäder, künstliche Höhensonne und Röntgen ohne irgendwelche Besserung.

In den folgenden Jahren ständige Zunahme der Knoten am Rücken, an den Seiten und in der Unterbauchgegend, zunächst mehr an Zahl, später mehr an Größe. Allgemeinbefinden trotz abendlicher Temperatursteigerungen wenig beeinträchtigt, spontane Rückbildung von Knoten oder geschwüriger Zerfall nie beobachtet.

1915 in der Chirurg. Klinik zu Erlangen Excision eines größeren Gewebsstückes wegen lästiger Druckschmerzen, ebenso 1919 mit Nachbehandlung mit Tuberkulin, Röntgen usw. ohne Besserung. In der Zwischenzeit, 1917, von Prof. *v. Zumbusch* ebenfalls ohne Erfolg mit Röntgenstrahlen behandelt. Wie uns Herr Prof. *v. Zumbusch* in liebenswürdiger Weise mitteilte, soll die Affektion damals klinisch wie histologisch das Bild des Boeckschen Sarkoides geboten haben.

29. X. 1922. Aufnahme in der Erlanger chirurg. Klinik wegen starker Beschwerden, ausgehend von zwei gürtelförmig über den Unterleib verlaufenden braunroten Einziehungen mit knolligem, derb induriertem Grund, die im Laufe der Jahre durch Konfluenz einzelner Knoten mit sekundärer Beteiligung der bedeckenden Hautpartie entstanden waren.

7. XI. 1922 Operation: Die narbigen Einziehungen und Knoten umschnitten, Haut mit Unterhautfettgewebe und ein kleiner Teil der Fascie abpräpariert. Bei

gleichzeitiger Eröffnung der Bauchhöhle keine Anhaltspunkte für retroperitoneale Drüsentumoren; außer kleinem fibromatösen Uterus kein abnormer Befund. Heilung glatt.

30. XI. 1922 Untersuchung durch Herrn Prof. *Hauck*: 50jähr., kräftig gebaute Frau, allgemeine Adipositas. In der Gegend der rechten Schulter eine neben der Wirbelsäule beginnende, schräg nach oben verlaufende, 15 cm lange Narbe. Ihr unterer Teil oval, 9 cm lang, bis 4 cm breit, livid blaurot, der obere strichförmig weiß. Das ganze Narbengewebe gut verschieblich, nicht druckempfindlich. Der obere Narbenrand in einer Breite von 1—2 cm derb knollig, druckempfindlich. Haut dort nicht verschieblich, nicht faltbar, braunviolett. In der Mitte dieser Induration linsengroße beginnende Einziehung. Einen Querfinger breit weiter nach oben in der Subcutis kirschgroßer, dicht daneben noch 2 erbsengroße, druckempfindliche, gut abgrenzbare, derbe Knötchen unter unveränderter Hautdecke. Am unteren Narbenrand mehrere erbsen- bis kirschgroße Knoten, die sich in dem indurierten Gewebe nicht genau abgrenzen lassen. Haut hier unverändert, nur an einer markstückgroßen Fläche leicht bläulich und nicht verschieblich. Handbreit unter dem oberen Narbenende etwa walnußgroßer, von der Umgebung schlecht abgrenzbarer, druckschmerzhafter Knoten unter normaler Haut. Links von der Wirbelsäule in der Höhe des 3. Brustwirbels 2 cm lange, lineäre Narbe. Von dieser abwärts, parallel mit der Wirbelsäule, mehrere das Hautniveau vorwölbende, stark druckschmerzhafte Knoten, die derart miteinander verbacken sind, daß sie einen Strang von ungefähr der Dicke und der Länge eines Fingers bilden. Lateral davon etwa fünfmarkstückgroßer, schlecht abgrenzbarer, stark druckempfindlicher Knollen. Die Haut über dem ganzen Gebiet nicht verändert, die Gebilde selbst auf der Unterlage verschieblich.

In der Höhe des rechten Rippenbogens eine an der Wirbelsäule beginnende Operationsnarbe; etwas unterhalb des linken Rippenbogens ebenfalls reizlose Narbe, deren laterales Ende an einen subcutanen, druckempfindlichen, kirschkerngroßen Knoten stößt.

Über der rechten Articulatio sacroiliaca etwa kleinhandtellergroße Hautpartie, stark induriert, nicht faltbar, auf der Unterlage nur wenig verschieblich. Die Cutis dortselbst bräunlichviolett lederartig, etwas eingezogen, leicht schuppend. Hautfelderung ausgeprägt. Von hier aus eine 24 cm lange und ungefähr $1^1/_2$ cm breite tiefe Einziehung gürtelartig quer über die rechte Beckenschaufel verlaufend, an ihren beiden Seiten die normale Haut stark überquellend. Am Grunde eine braunviolette, in der Mitte atrophische, matt glänzende, leicht schuppende Hautpartie, in und unter ihr derbe, etwas knollige, nach der Tiefe nicht abgrenzbare, auf der Unterlage unverschiebliche Induration. Hautzeichnung nur teilweise sichtbar. Das ganze Gebiet schwach druckempfindlich. Auf der linken Seite ebensolche, 16 cm lange Einziehung und 2 cm unterhalb, hinter dem linken Trochanter, ein mit der Cutis verwachsener, etwas eingezogener, blauvioletter, etwa markstückgroßer, druckempfindlicher Knoten. Beide Einziehungen bilden die Fortsetzungen der durch die Operation vom 7. XI. gesetzten, gut verheilten Narben. Über dem medialen Ende der rechten ein kirschkerngroßer, schmerzhafter Knoten in der Subcutis. Ungefähr handbreit unter dem rechten Rippenbogen, 10 cm von der Mitte entfernt, in der Tiefe eine sehr druckempfindliche, nicht abgrenzbare Resistenz.

Im übrigen kein nennenswerter Befund. Schleimhäute frei. Über der linken Lungenspitze leichte Schallverkürzung, Atemgeräusch überall normal, keine Rasselgeräusche. Herz, Leber, Milz, Nieren, Urin, Stuhl normal. Keine Drüsenschwellungen. Nervensystem o. B.

Hämoglobin 85%, Leukocyten 6950, (Polymorphkernige 60%, Lymphocyten 37%, Eosinophile 2%, Übergangsformen 1%), Erythrocyten 4 320 000.

WaR. negativ. Auf Tuberkulo-Protein Toeniessen nur leichte Temperatursteigerung, die wir aber nicht als einen eindeutigen oder gar positiven Ausfall der Reaktion betrachten können.

Histologische Untersuchung. Färbung: 1. Hämatoxylin-Eosin, 2. Methylenblau, 3. Sudan-Hämatoxylin, 4. Nilblausulfat, 5. van Gieson. Spezialfärbungen: Lipoidfärbung nach *Lorrain-Smith-Dietrich*, 7. nach *Fischler*, 8. Elastinfärbung mit Safranelin und 9. mit Fuchselin *Weigert*, 10. Markscheidenfärbung nach *Benda-Spielmeyer*, 11. Tuberkelbacillen nach *Gram* und nach *Ziehl-Nielsen*, 12. Muchsche Granulafärbung.

Säurefeste Stäbchen und Muchsche Granula nicht nachweisbar.

Bei schwacher Vergrößerung in den zentralen Partien cystenartige, teilweise schon makroskopisch wahrnehmbare Hohlräume von ganz verschiedener Größe. In der Randpartie hyalines Bindegewebe, dessen mehr oder weniger breite Ausläufer die Septen zwischen den Hohlräumen bilden. In diesen hyalinen Massen zahlreiche knötchenförmige, entzündliche Herde, die zum Teil Riesenzellen enthalten (Abb. 1). An der Stelle der tiefsten Einziehung reichen die Cysten bis dicht unter das Epithel, in den Randpartien das Corium wenigstens zum Teil noch erhalten, ebenfalls entzündlich infiltriert. Epithel z. T. nur aus 3—4 Zelllagen bestehend, Papillen vollkommen verstrichen. An anderen Stellen, besonders an der tiefsten Einziehung, Epithel verdickt, schlauchförmige Fortsätze in die Tiefe treibend, sehr reich an Melanin.

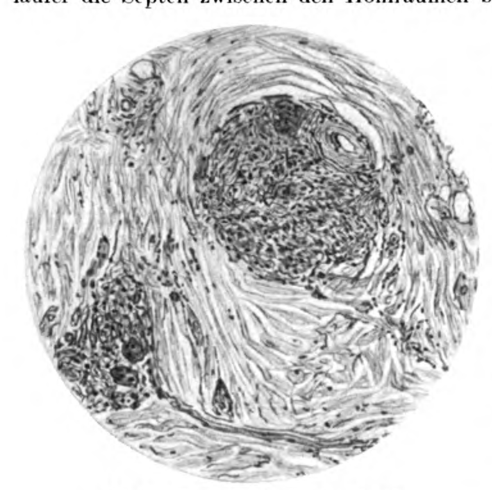


Abb. 1. Hämatoxylin-Eosin. 1 : 95.

Wie schon erwähnt, ziehen stellenweise bis dicht unter das Epithel, so daß das Corium zum Teil völlig verschwunden ist, die cystenartigen Hohlräume, die scheinbar mit Endothel ausgekleidet sind und größtenteils Neutralfett enthalten. In einigen finden sich auch Fettsäuren und Seifen. Ihre Größe ist außerordentlich wechselnd. Man sieht alle Übergänge der Entwicklungsreihe.

Die kleinsten scheinen miteinander zu konfluieren zu einem wabigen Konglomerat von Hohlkugeln, die zunächst noch durch zarte Septen voneinander getrennt bleiben. Darin mehrere gut voneinander getrennte Kerne. Diese scheinen dann in die Berührungsecken der Kugeln gedrückt zu werden. Durch Wegfall der Häutchen kommt es zum Konfluieren der Einzelkugeln, wodurch ganz verschieden große Hohlräume entstehen, in denen ein zartes, wolkiges Protoplasma, das sich stark mit Hämatoxylin färbt, einen zarten Begrenzungssaum einnimmt, in dem noch zahlreiche Kerne, mehr oder weniger gleichmäßig verteilt oder auch stärker massiert liegen. Hierdurch gewinnen sie das Aussehen einer Endothelauskleidung. Hier und da sieht man in den Bezirken, wo diese „Fettzellen" gebildet werden, Mitosen. Durch Vergrößerung der einzelnen Räume wird das ortsständige Bindegewebe teils verdrängt, teils aufgesplittert, so daß größere Bündel allmählich besenförmig auseinanderstreben und die einzelnen, ursprünglich breiten Bänder zu

zarten Fäserchen zusammengedrückt werden. Daraus gewinnt man den Eindruck, als ob diese „fettbildenden“, sich vergrößernden und dann konfluierenden Zellen in die Bindegewebsmassen, bzw. -Spalten hineinwachsen und diese aufsplittern. In Wirklichkeit darf man wohl die Frage aufwerfen, ob nicht die vorhandenen Zellen dem beschriebenen Umwandlungsprozeß anheimfallen, die unter Zellvermehrung und Fettspeicherung bzw. -bildung die eigenartige Struktur bewirken. In den Bezirken, wo diese Umwandlung stattfindet, reichlich eosinophile Leukocyten (Abb. 2).

Die Zellwucherung in solchen Bezirken scheint nun zu wenigstens zwei verschiedenen Bildern zu führen.

Einmal kommt es durch sie und die Fettkugelbildung zu einem alveolären Bau, der an Lungengewebe erinnert, wobei die starke Kern- bzw. Zellvermehrung eine lymphocytäre Infiltration vortäuscht. Die Kerne im allgemeinen rund und chromatinreich, daneben auch mehr ovale und bläschenförmige Formen. Wo sie dicht beieinander liegen und wo gleichzeitig die breiten hyalinen Gewebsfasern aufgeteilt in kleine Stücke zerfallen und sogar als in Auflösung begriffen zu erkennen sind, können sie durch Ansammlung protoplasmatischer Massen epitheloiden Zellen ähnlich werden. Schon oben wurde erwähnt, daß sich in einzelnen größeren Hohlräumen die Protoplasmamassen stärker massieren können. Es bilden sich hier syncytiale Verbände bzw. Symplasmen mit zahlreichen Kernen.

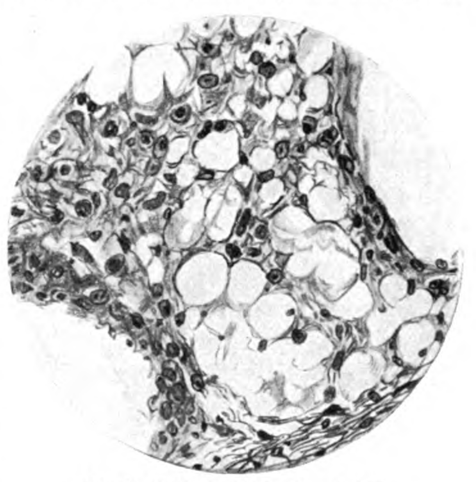


Abb. 2. **Hämatoxylin-Eosin.** 1 : 540.

Diese Neigung kann auch vor stärkerer Ausbildung der Fettkugeln zur Bildung von Riesenzellen führen. Innerhalb des Zellmaterials treten dann wolkige, bei Hämatoxylin-Eosinfärbung violette oder auch stark hämatoxylinophile Massen auf, in denen meist mehrere Kerne zu finden sind. Stellenweise ist diese Neigung besonders stark ausgesprochen, so daß in einzelnen Gesichtsfeldern sich mehrere „Riesenzellen“ finden, anscheinend mit Vorliebe dort, wo es nicht, wie an anderen Stellen, zur Bildung von „Fettzellen“ kommt. Solche Herde machen den Eindruck knötchenförmiger Entzündungsbezirke. Sie sind ziemlich scharf abgesetzt, rundlich und oval in die hyalinen Bindegewebsbündel eingelassen und vergrößern sich durch Verdrängung und Einschmelzung und Kern- bzw. Zellvermehrung. In den riesenzellenähnlichen Protoplasmamassen, die durchaus nicht homogen sind, finden sich ganz unregelmäßige Strukturen, d. h. Konglomerate verschieden großer und verschieden geformter, ungefärbter bzw. nur wenig gefärbter Vakuolen. Der Inhalt dieser Vakuolen zeigt sich bei Sudan-Hämatoxylinfärbung als kleine Fetttröpfchen. In manchen der „Riesenzellen“ kommt es anscheinend durch Konfluenz zur Bildung größerer Tropfen, so daß sich manchmal eine oder zwei große, von Neutralfett ausgefüllte Vakuolen bilden, welche die Kerne an die Peripherie drängen und schließlich nur von einem stellenweise sehr dünnen Protoplasmasaum umgeben sind. Bei Färbung nach *Lorrain-Smith-Dietrich* nehmen

die „Riesenzellen" eine dunkelbraune Farbe an, die größeren Vakuolen färben sich rauchgrau und stellenweise verwischt schwarz. Ebenso zeigt der Vakuoleninhalt bei Fischler-Färbung nur stellenweise einen schwärzlichen Ton. Häufig sieht man diese großen Schollen in unmittelbarer Nachbarschaft mittelgroßer Arterien und Venen, doch ist eine gesetzmäßige Beziehung zu dem Gefäßsystem nicht nachweisbar. Ihre eigenartige wabenartige Struktur erinnert an die Entstehung großer Fetträume aus kleinsten, sich stets vergrößernden Wabenzellen.

Es drängt sich die Ansicht auf, ob nicht bei beiden Prozessen sich wesensverwandte Vorgänge abspielen. In einem Falle das Zusammenfließen zahlreicher „Fettzellen" zu einer vielkernigen, großen „Fettzelle", im anderen die Vereinigung protoplasmatischer, chemisch nicht näher zu differenzierender Massen, in denen die Kerne mehr diffus suspendiert bleiben. In der Umgebung dieser Zellen finden sich auch kleine lymphoide Zellen, meist mehr von wolkigem, rauchartigem Protoplasma umgeben.

Die „Riesenzellen" können auch ein mehr homogenes Aussehen annehmen; sie haben dann aber immer helle glänzende Massen eingeschlossen, die häufig eine eigenartige, drusenähnliche Struktur zeigen, fast an Krystalle erinnernd, derartig, daß von einem Zentrum leicht geschwungene, scharf konturierte Stäbchen puderquastenähnlich ausstrahlen. Färberisch verhalten sich dieselben wie Elastin. Mit *Weigerts* Fuchselin färben sie sich teilweise tiefblau, andere nehmen die Farbe nicht so gut oder nur körnig an. Safranelinfärbung ergibt das gleiche Bild. Auch mit ihr sind sie mehr oder weniger deutlich darstellbar. Im polarisierten Licht verhalten sich die Strahlenfiguren negativ (Abb. 3).

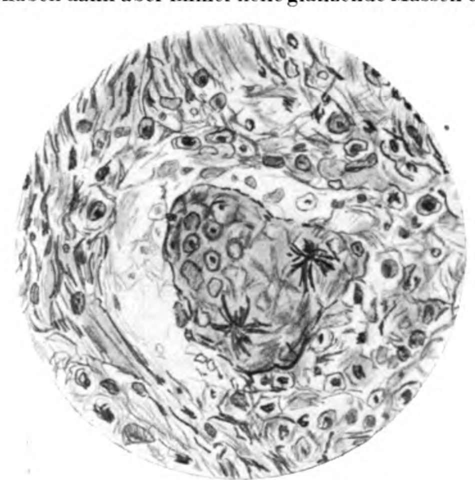


Abb. 3. Fuchselin-Karmin. 1 : 540.

Die elastischen Fasern selbst sind in den infiltrierten Partien völlig verschwunden. Zwischen den knötchenförmigen Herden finden sie sich zusammengepreßt, um dann in den fetthaltigen zentralen Teilen gänzlich zu fehlen. Nur in den breiten Septen kommen sie in spärlicher und in der Umgebung der Gefäße in größerer Menge vor. An manchen Stellen zeigt sich das homogene Faserbündelmaterial krümelig zerfallen bzw. auffällig getrübt, im frischen Schnitt betrachtet trübe, feinkörnig oder feinfädig, so daß es wie ein Gewimmel feinster Würmer aussieht. Hier hat das Material die Fuchselinfarbe sehr stark angenommen, doch sind nicht etwa — oder nur selten — Fasern gefärbt, sondern vorwiegend krümelige Massen und Faserreste. Man kann demnach sagen, daß die elastische Substanz, vielleicht auch die hyaline, in eigentümlicher Weise verquillt zu einer tröpfchen- oder stäbchenförmigen Masse, welche dann, fast diffus, die Elastinfärbung gibt. Im polarisierten Licht geben die krümeligen Zerfallsmassen der hyalinen Bänder negative Reaktion, während die wohlerhaltenen Fasern im Dunkeln weißglänzend aufleuchten.

Einzelne Arterien außerordentlich dickwandig, die Wandzellen gewuchert, das Lumen stark eingeengt. Um die Gefäße herum leichte entzündliche Infiltration. Markhaltige Nervenfasern durchaus normal.

Eine Verimpfung des Materials auf Versuchstiere war diesmal aus technischen Gründen nicht möglich, ist aber, als die Kranke zum ersten Male in die Erlanger Klinik zur Behandlung kam, von Herrn Prof. Dr. *Hauck* selbst vorgenommen worden und hatte Überimpfung auf die vordere Augenkammer von Kaninchen, sowie intraperitoneale Einverleibung bei Meerschweinchen ein negatives Ergebnis gezeitigt.

Bei der Stellung der Diagnose können schon aus dem klinischen Befunde Sarcomatosis cutis, Lepra, Syphilis (*Pautrier*), Mycosis fungoides und Leucämia mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Es kommt dann noch die Gruppe der *Hauttuberkulosen* bzw. *-tuberkulide* in Betracht, und hiervon das *Erythema induratum Bazin* und die *Sarkoide Boeck* und *Darier-Roussy*. Auf das Erythema induratum Bazin komme ich noch später eingehender zu sprechen.

Vom *Sarkoid Boeck* kommt differentialdiagnostisch die tuberöse und infiltrierende Form in Betracht. Nach dem Stande der modernen Forschung sehen wir im Sarkoid Boeck eine Allgemeinerkrankung mit typischen Veränderungen an den Knochen besonders von Hand und Fuß. Eine Röntgenaufnahme der linken Hand unserer Pat. aber zeigt völlig normale, sehr deutliche Knochenstruktur und keinerlei pathologische Veränderungen. Auch in anderen, schon von *Darier* als für die Diagnose Sarkoid Boeck wichtig hervorgehobenen Merkmalen finden wir keine Übereinstimmung mit unserem Fall. So entwickelt sich das Miliarlupoid in der Tiefe der Cutis, während wir in unserem Falle so gut verfolgen können, daß die primäre Affektion in der Subcutis sitzt, die Cutis selbst über den kleinen Knötchen vollkommen unverändert und gut verschieblich ist und erst sekundär mit einbezogen wird. Ebenso finden wir in den Spätstadien, allerdings nur an 2 Stellen, wohl eine Atrophie der Haut, aber nie Teleangiektasien. Weiterhin fehlen die wichtigen hanfkorngroßen, gelben oder grauen, den Lupusknötchen ähnlichen Knötchen, die besonders bei der Diaskopie deutlich hervortreten sollen.

Dagegen paßt nun unser Fall fast vollständig zu der Beschreibung, die *Darier* vom „subcutanen Sarkoid, Typus *Darier-Roussy*", gibt. Es seien nochmals kurz die wesentlichsten Punkte wiedergegeben.

Die Erkrankung begann schleichend, von der Patientin erst bemerkt, als sich schon ein haselnußgroßer Knoten entwickelt hatte, und zeigt einen ausgesprochen chronischen, sich bereits auf 10 Jahre erstreckenden Verlauf, mit zeitweisem Nachschub neuer Knoten und mit langsamer Vergrößerung der schon vorhandenen, zunächst subcutanen Neubildungen. Sie sind derb, fibrös, die jungen Formen meist kugelig, gut abgrenzbar, die älteren an manchen Stellen zu knolligen Strängen oder Platten verwachsen und dann vom Grunde nicht scharf abzugrenzen. Nie Ulceration oder Erweichung. Allgemeinbefinden verhältnismäßig wenig gestört, so daß sie immer ihrer Arbeit nachgehen

konnte. Die Haut an den ergriffenen Stellen blaulila, an einer Stelle über dem Kreuzbein schieferfarben, und je nach dem Alter der Knoten mehr oder weniger einbezogen. Unter völligem Freibleiben von Kopf und Extremitäten lokalisieren sich die Neubildungen auf Schulter, Rücken, Hüftgegend und Leib und lassen hier in ihrer Anordnung eine gewisse Symmetrie nicht vermissen, wenn wir berücksichtigen, daß ja an den Stellen, wo wir jetzt nur noch die Operationsnarben finden, früher ebenfalls Neubildungen gesessen haben.

Hieraus ergibt sich die Diagnose: *Sarkoid Darier-Roussy.*

Einige noch nicht erwähnte Punkte stehen allerdings im Gegensatz zu den Angaben *Dariers*, so die große Schmerzhaftigkeit der Neubildungen, über welche die Kranke ständig klagt, wogegen *Darier* wiederholt die Schmerzlosigkeit der Affektion betont. Auch in der übrigen Literatur finden sich in dieser Richtung keine ähnlichen Angaben. Ebenso ist bekanntlich das Erythema induratum Bazin, das mit dem subcutanen Sarkoid in nächster Beziehung steht, meist völlig schmerzlos, obwohl bei manchem Fall ein gewisser Spannungsschmerz vorhanden ist, aber keineswegs eine so ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit wie in unserem Fall. Die stärkere Schmerzhaftigkeit beim Auftreten neuer Knoten dürfte wohl auf eine gewisse entzündliche Reaktion, die auch durch die einmal erwähnte, lokal gesteigerte Temperatur sich bemerkbar macht, beruhen, die aber dann anscheinend rasch wieder abklingt. Der dann noch resistierende Druckschmerz muß wohl auf eine durch den Druck bedingte Reizung der in dem derben Gewebe festgemauerten Nerven beruhen, die selbst nicht krankhaft verändert sind (s. Histologie).

Eine weitere auffällige Erscheinung bilden (nach den bestimmten Angaben der Kranken und den lange fortgesetzten Messungen der Med. Klinik 1913) die ständigen abendlichen Temperaturen bei normaler Morgentemperatur, ein Fiebertypus, wie wir ihn gewöhnlich bei der Tuberkulose finden. Bei dem völligen Mangel anderweitig nachweisbarer krankhafter Erscheinungen müssen wir deren Ursache in den Hauterscheinungen suchen. Diese Vermutung findet eine weitere Stütze in dem Umstand, daß nach der Operation die Temperatur zur Norm abfiel (ein Verhalten, das übrigens schon 1919 in der Chirurg. Klinik bemerkt wurde) und, abgesehen von einer leichten 8tägigen Steigerung, die bei einem derartigen Eingriff zu erwarten ist, auch innerhalb normaler Grenzen geblieben ist, wenigstens solange sich die Kranke in der Klinik befand, ein Beweis dafür, daß ein Herd aus dem Körper entfernt wurde, der diese fieberhafte Reaktion bedingte. Ob es sich dabei, wie bei der Tuberkulose, um bakterielle Toxine oder um Abbauprodukte des kranken Gewebes handelt, wage ich nicht zu entscheiden. In der Literatur habe ich eine derartige Beobachtung nicht verzeichnet gefunden.

Eigenartig ist ferner, daß die sonst übliche Therapie überhaupt keinen Erfolg zeitigte. *Darier* gibt an, daß auf Arsen, Tuberkulin und Röntgen eine rasche, manchmal allerdings nur vorübergehende Rückbildung eintritt. Arseninjektionen, Tuberkulinkuren, Sonnenbäder, Bestrahlungen mit der künstlichen Höhensonne und mit Röntgen kamen wiederholt zur Anwendung mit dem Erfolge, daß die Kranke sich zuletzt immer wieder, trotz ihrer Messerscheu, in chirurgische Behandlung begab, da die Operation das einzige Mittel war und blieb, sie von ihren Hauterscheinungen zu befreien.

Die histologischen Präparate zeigen nicht das erwartete Bild. Es sind früher bereits einige Male Gewebsstückchen untersucht worden. So zeigten Präparate, die von der Erlanger Hautklinik Herrn Prof. *v. Zumbusch* zur Verfügung gestellt worden waren, das Bild des *Boeck*schen Sarkoides, mit anderen Worten tuberkuloiden Bau, ebenso 1919 von der chirurg. Klinik hergestellte Schnitte „entzündliches Gewebe mit Epitheloidzellen“. Nach diesen vorausgegangenen Untersuchungen hätte man erwarten müssen, einen Befund ähnlich dem von *Darier* beschriebenen zu erhalten.

Nach ihm „sitzt die Neubildung hauptsächlich in der Subcutis und schickt Ausstrahlungen in die Cutis, die sie von unten nach oben zu durchsetzen strebt, und besteht aus epitheloiden Zellen, jungen Bindegewebszellen und Lymphocyten, untermischt mit typischen oder halbfertigen Riesenzellen. Meist legen sich die epitheloiden, lymphoiden und Riesenzellen zu richtigen tuberkulösen Follikeln zusammen. An den Blutgefäßen zeigte sich Perivasculitis, andere sind obliteriert und so durchsetzt, daß man nur noch elastisches Gewebe erkennt. Die Gefäße sind für das Infiltrat anscheinend richtunggebend. Rings um die Neubildung liegen gut abgegrenzte Zellhaufen der nämlichen Arten, die wie verstopfte Lymphgefäße aussehen. Das Fettgewebe in der Subcutis zeigt deutlich die Veränderungen der Flemmingschen Wucheratrophie mit Bildung von endogenen und Riesenzellen; stellenweise unverkennbare Sklerose.

Im Gegensatz dazu steht bei unserem Fall im Vordergrund die Bildung von Fett, die, mit der Produktion von Neutralfett in anscheinend bodenständigen Zellen beginnend, durch Konfluenz zum Auftreten von mehr oder weniger großen fettgefüllten Hohlräumen führt, die mit den zu einem syncytialen Verbande vereinigten Kernen und Protoplasmamassen austapeziert sind. Demgegenüber treten die übrigen Zellformen ziemlich in den Hintergrund. Wir finden allerdings an manchen Stellen Zellen mit breitem Protoplasmasaum, die wir wohl als epitheloide ansprechen dürfen, auch vereinzelte Lymphocyten, aber keineswegs in der das gesamte Bild beherrschenden Zahl wie bei *Darier*, ebensowenig in typischer Lagerung. Auch an den Stellen, die den Eindruck knötchenförmiger Entzündungsherde erwecken, findet sich keine größere Anhäufung von Lymphocyten oder Epitheloidzellen, so daß von einer tuberkulösen Struktur nicht die Rede sein kann. Die riesenzellenartigen Gebilde, die in den mehr peripheren Partien

stellenweise zahlreich auftreten, unterscheiden sich mit ihrer nicht homogenen, teils vakuolenhaltigen Protoplasmamasse und der unregelmäßigen Kernstellung scharf von den typischen *Langhans*schen Riesenzellen. Die in diesen „Riesenzellen" eingeschlossenen strahligen Gebilde ließen in erster Linie an Krystalle denken.

Fettsäure- und Cholesterinkrystalle kommen infolge des färberischen Verhaltens und der fehlenden Doppelbrechung nicht in Betracht. Die von *Rehsteiner*, *Löhlein*, *M. Koch* und *W. Fischer* beschriebenen Eiweißkrystalle bieten sich als im polarisierten Licht doppelbrechende, rhombische und prismatische Gebilde dar, die außer mit der Weigertschen Fibrinfärbung sich auch mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Methylviolett, nach *Gram* und mit der Markscheidenfärbung deutlich darstellen lassen, scheiden also ebenfalls aus. Ebensowenig handelt es sich um Sphäroide oder Sphäroidkrystalle, wie sie von *Ernst* in Krebs- und Riesenzellen beschrieben wurden. Diese haben Kugelgestalt, einen kernähnlichen Binnenkörper und strahligen Bau im Innern, von konzentrischen Strukturen durchquert, und sind in der Randschicht in feine Kämmerchen geteilt. Da die strahligen Gebilde elektiv die Elastinfärbung annehmen, ließ sich die Vermutung, daß es sich um in Abbau begriffene elastische Fasern handeln könne, nicht ohne weiteres von der Hand weisen. Doch zeigen uns die Untersuchungen von *Ssudakewitsch*, die von *Rona* bestätigt wurden, daß die Enden der elastischen Fasern gewöhnlich über die Zellen hinausragen, der innerhalb der Riesenzelle befindliche Teil der Fasern die Farbe schlechter annimmt, in späteren Stadien oft gänzlich farblos erscheint, während wir in unserem Präparate nirgends einen Übergang einer elastischen Faser in eine Riesenzelle finden, die Gebilde selbst immer deutlich gefärbt sind, von untereinander sehr ähnlicher Struktur, und nirgends einen Anhaltspunkt für deren Werden oder Vergehen zeigen. Derartige Gebilde sind bei den verschiedenartigsten Erkrankungen in Riesenzellen gefunden worden, so von *M. Winkler* bei subcutanem Sarkoid (weitere Literatur vgl. bei *M. Jessner*), und es muß sich dabei nach dem färberischen Verhalten wohl um einen Stoff handeln, der zum Elastin in nächster Beziehung steht.

Eine Entscheidung, ob diese Strahlengebilde beim Abbau der elastischen Fasern entstehen, wie sich aus der Lage der Riesenzellen vermuten ließe, und dann als Fremdkörper die Bildung von Riesenzellen veranlassen, oder ob sie erst in den Riesenzellen ausgefallen sind, ist bei dem völligen Fehlen von Übergangsformen nicht möglich.

Wenn wir bei der Verschiedenheit der mikroskopischen Befunde zwischen den in früheren Jahren angefertigten und den jetzigen Präparaten nicht annehmen wollen, daß es sich um verschiedene Prozesse handelt, eine Annahme, die schon durch das ganze makroskopische Bild und den Verlauf der Erkrankung widerlegt wird, so muß es sich hierbei um verschiedene Entwicklungsstufen ein und desselben Prozesses handeln. Einen gewissen Übergang stellt meines Erachtens nach ein von *Jader-Capelli* beschriebener Fall dar. Der im Fettgewebe eingehüllte exstirpierte Tumor war beim Schnitt resistent wie fibröses Gewebe und zeigte auf der Schnittfläche kleine cystische Hohlräume, die eine citronengelbe Flüssigkeit enthielten. Bei der histologischen Untersuchung fand sich das bindegewebige Stroma im Zentrum von

feinreticulärer Anordnung mit Bildung zahlreicher, verschieden großer Hohlräume, welche die verschiedenen Phasen des atrophischen Prozesses darstellen, der die Fettzellen betroffen hat. Manche von den Hohlräumen sind leer oder von einer Riesenzelle eingenommen, andere enthalten dichte Herde von anderen Zellelementen, welche die die Neoplasie charakterisierende Infiltration bilden, und zwar lymphoide, kleine runde Zellen, epitheloide Zellen, junge Bindegewebszellen und Riesenzellen. Wir sehen also in bezug auf die Fettbildung in den zentralen Partien ähnliche Verhältnisse wie in unseren Präparaten, aber daneben noch die schon von *Darier* beschriebenen Zellelemente. Daß diese Elemente in unseren Präparaten so völlig in den Hintergrund treten, dafür sind meines Erachtens neben dem Alter der erkrankten Partien vor allem die Röntgenbestrahlungen verantwortlich zu machen. Diese werden natürlich in erster Linie ein Verschwinden der die Neubildung charakterisierenden Zellarten bewirken, während die Bildung von Fett, die ja anscheinend von bodenständigen Zellen ausgeht, und die dadurch gesetzten Veränderungen nicht zur Rückbildung gebracht werden.

Darier meint, daß seine Sarkoide höchstwahrscheinlich zur Tuberkulose in Beziehung stehen. Die drei Punkte, die er als Stützen für seine Ansicht bringt, nämlich tuberkulöse Struktur, Zusammentreffen mit anderen tuberkulösen Symptomen und Tuberkuliden bei demselben Kranken und Reaktion auf Tuberkulin, dürfen in keiner Weise überschätzt werden, wie schon *Darier* betont, da tuberkuloide Struktur auch bei Syphilis, Sporotrichosen usw. vorkommt und nur ein Teil der Fälle auf Tuberkulin reagiert. Dagegen sind von mehreren Autoren Fälle beschrieben worden (*Grouven* u. a.), die Übergangsformen zur Hauttuberkulose bzw. zu den Tuberkuliden darstellen. Ebenso betrachtet *Sutton* das Sarkoid *Darier-Roussy* als tuberkulöse Erkrankung, ohne aber den Nachweis von Tuberkelbacillen in den erkrankten Partien erbringen zu können.

Vor Besprechung der modernen Literatur muß ich zunächst nochmals auf die Beziehung des Sarkoids *Darier-Roussy* zur Hauttuberkulose bzw. zu den Tuberkuliden zurückkommen, da sich hieraus die Stellungnahme der verschiedenen Autoren zur Ätiologie der Erkrankung ergibt. *Darier* selbst bezeichnete zunächst das subcutane Sarkoid und das Sarcoide noueuse et nodulaire des membres als *eine* Erkrankung und hat die Trennung in die beiden Formen erst später vorgenommen, betont auch, daß besonders das letztere dem Erythema induratum sehr nahe steht. Als hauptsächlichste Unterscheidungsmerkmale zwischen subcutanem Sarkoid und Sarcoide noueuse führt er die Lokalisation des ersteren ausschließlich am Stamm, den chronischen Verlauf und die größere Ausdehnung an, während der klinische und der mikro-

skopische Befund in beiden Fällen von ihm als fast gleichartig beschrieben werden. Ebenso geringfügig sind die Unterschiede gegenüber dem Erythema induratum. Sein Sitz ist ebenfalls in der Subcutis mit sekundärer Beteiligung der Cutis. Es besteht in roten bis violetten Knoten von tuberkuloider Struktur. Es findet sich mit Vorliebe auf den Unterschenkeln jüngerer skrofulöser Individuen weiblichen Geschlechtes und führt häufig zu Erweichung und Geschwürsbildung. Doch ist dieses Verhalten keineswegs typisch, sind doch auch Fälle von Erythema induratium bei Kindern und älteren Personen beschrieben mit Lokalisation am Rumpf, auch im Gesicht, auch kommt es durchaus nicht in allen Fällen zur Ulceration.

Infolge dieses Mangels wesentlicher histologischer und pathologischer Unterschiede wurde das Sarcoide noueuse et nodulaire des membres als eigene Krankheit fallengelassen und schon seit längerer Zeit als dem Erythema induratum Bazin identisch betrachtet. Die neueren Forschungen haben nun ergeben, daß auch zwischen dem subcutanen Sarkoid *Darier-Roussy* und dem Erythema induratum keine derartigen Unterschiede bestehen, daß eine Trennung und besondere Benennung gerechtfertigt wäre. So führt *Sachs* einen Fall an, der beweist, daß das subkutane Sarkoid vom Erythema induratum nicht zu trennen ist.

Volk fordert auf Grund eigener Untersuchungen und nach den Befunden verschiedener Autoren (*Nobl, Winkler, Moucha* u. a.), „daß die Gruppe des subkutanen Sarkoid *Darier-Roussy* endlich definitiv in die Tuberculosis indurativa aufgehe, da prinzipielle Unterschiede vom klinischen Standpunkte aus nicht bestehen". Hiermit ergibt sich auch ohne weiteres die Ätiologie, denn der Zusammenhang des Erythema induratum Bazin mit der Tuberkulose ist heute wohl allgemein anerkannt. Auch berichtet *Volk* über einen Fall von Sarkoid *Darier-Roussy,* bei dem trotz negativen mikroskopischen Befundes der Tierversuch positiv ausfiel und bei der Weiterzüchtung in Reinkulturen Tuberkelbacillen, wahrscheinlich vom Typus humanus, aufgingen. Die tuberkulöse Ätiologie ist hiermit, trotz zahlreicher negativer Resultate für die meisten Fälle bewiesen, doch lassen sämtliche Forscher die Frage offen, ob nicht einmal auch andere Mikroorganismen dem Erythema induratum ähnliche Krankheitsbilder hervorrufen können, wofür allerdings bis jetzt noch keine sicheren Beweise vorliegen. Daß die Syphilis manchmal ein dem Erythema induratum ähnliches Krankheitsbild hervorrufen kann (*Pautrier*), wurde schon erwähnt, doch müssen wir derartige Fälle streng abscheiden. Für die unspezifische Ätiologie der Sarkoide treten besonders *Pautrier* und *Bukowsky* ein.

Aus dem oben beschriebenen Fall irgendwelche Schlüsse auf die Ätiologie zu ziehen, ist sehr schwer. Die Anamnese läßt völlig im Stich.

Die lange Beobachtung der Patientin in der medizinischen Klinik Erlangen im Jahre 1913, ebenso wie die Durchleuchtung, hat keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer tuberkulösen Lungenerkrankung gegeben. Tuberkelbacillen konnten trotz häufiger Untersuchung des Sputums nie nachgewiesen werden. Nur die ständigen febrilen Temperaturen erweckten den Verdacht auf Tuberkulose. Bei der Hauterkrankung selbst Tuberkelbazillen im Schnitt nachweisen zu können, war nach den theoretischen Erwägungen von *Bukowsky*, *Kyele* und *Volk* nicht zu erwarten, ebensowenig konnte der Tierversuch weitere Klärung bringen. Das mikroskopische Bild spricht nicht gegen Tuberkulose, ist aber vielleicht durch die stattgehabten Bestrahlungen derart verändert, daß wir auch keine Anhaltspunkte für Tuberkulose mehr finden, ganz abgesehen davon, daß auch eine ausgesprochen tuberkuloide Struktur kein Beweis wäre. Dasselbe nichtssagende Resultat brachte die Impfung mit Tuberkulo-Protein. Mehr Wert in dieser Hinsicht möchte ich auf die ständig beobachteten abendlichen Temperaturen legen. Ich glaube bewiesen zu haben, daß dieselben in innigem Zusammenhang mit der Hautaffektion stehen. Sie bieten einen derart charakteristischen Fieberverlauf dar, daß wir unbedingt an Tuberkulose denken müssen.

Es besteht also in unserem Falle die Möglichkeit einer Tuberkulose, ein Beweis dafür ist aber nicht zu erbringen.

(Aus der Veielschen Heilanstalt für Hautkranke in Cannstatt. — Dr. med. *Fritz Veiel.*)

Teerkrebs beim Menschen.

Von
Fritz Veiel.

(Eingegangen am 8. September 1924.)

Yamagiva, Fibiger, Bloch und viele andere haben durch monatelang fortgesetztes Einpinseln von Teer bei Tieren experimentell Krebs erzeugt. Durch jahrelange Anwendung von Teer ist bei einem Menschen, den ich seit nahezu einem Menschenalter beobachte, ein Krebs an der Haut des Hodensacks entstanden.

Krankengeschichte: R. W., 68jähriger Reisender. Bei Eltern und Geschwistern nie Ekzem. In der Kindheit Scharlach und Masern, sonst nie ernstlich krank. Von der Geburt bis zum 20. Lebensjahr soll er häufig einen bläschenförmigen Ausschlag auf dem Kopf, an den Ohren und Lippen, besonders an den Mundwinkeln gehabt haben, der jeweils ohne Behandlung rasch wieder vergangen sei. Vom 20. bis 43. Lebensjahr keinerlei krankhafte Hauterscheinungen der äußeren Haut. Im 43. Jahre, März 1899, Ekzem der Afterkerbe, das erst auf den Hodensack, kurze Zeit nachher auf Stirn, Schläfen und Ohren, zuletzt auf den behaarten Kopf überging. Vielfach, aber immer nur ambulant, von verschiedenen Fachärzten mit wechselndem Erfolg behandelt. Da immer wieder häufige Rückfälle auftraten, entschloß er sich zu klinischer Behandlung.

20. VII. 1901: Haut der Hände, besonders der Handrücken, und der Umgebung des Mundes geschwollen, gerötet, mit kleinen, wasserhellen Bläschen bedeckt, die teilweise geplatzt sind und nässen. Die Haut der Afterkerbe, des Hodensackes und des rechten Ellbogens etwas verdickt, gerötet; vereinzelt nässende Stellen. Übrige Haut nicht krank. Kein Dermographismus. Urin frei von Zucker und Eiweiß. Diagnose: Ekzema chronicum crenae ani, scroti et brachii dextri. Ekzema acutum faciei et manuum.

Nachdem die akuten Erscheinungen unter milder Behandlung zurückgegangen waren, wurden zur Heilung hauptsächlich Teerpräparate verwandt. Am besten wirkte Fichtenteer in spirituöser Lösung (Pix liquida 1 : Spiritus 2). 31. VIII. 1901 sehr gebessert aus der Heilanstalt entlassen, bei der Vorstellung (5. II. 1902) das Ekzem geheilt.

In den Jahren 1904—1906 war er einige Male in der Sprechstunde wegen Rückfalls des Ekzems am Hodensack und After. Auf Teerpräparate und zwar 10proz. Anthrasolspiritus, 5proz. Liantralspiritus und besonders Fichtenteer, heilt das Ekzem jedesmal rasch wieder ab; am Hodensack verwandte er aber mit Vorliebe den Fichtenteer.

1907 wegen eines akuten Ekzems des Kinns wieder in klinischer Behandlung. Auch das Ekzem des Hodensacks und der Afterkerbe wieder aufgeflammt, aber geringfügig, ging unter 5proz. Liantralspiritus rasch zurück.

1908—1915 einige Male in der Sprechstunde; jedesmal wegen eines Rückfalls des Ekzems des Hodensacks, das nach Fichtenteer meist in kurzer Zeit wieder verschwand.

1916 wegen akuten nässenden Ekzems des Kinns und chronischen Ekzems an Hodensack und After wieder in klinischer Behandlung. Nach 4 Wochen ekzemfrei entlassen. Ekzem des Hodensacks unter Tumenol-Schüttelmixtur abgeheilt.

Der Kranke wurde also 1901—1916 wegen seines Scrotalekzems zeitweise, aber immer nur ganz kurz, mit Steinkohlenteerpräparaten behandelt, in der Hauptsache wurde Fichtenteer verwandt und er selbst pinselte bei öfters auftretendem Jucken auf der Haut des Hodensacks denselben auf, weil er ihn am raschesten beruhigte.

Februar 1918: Pat. litt schon mehrere Monate an einem Rückfall des Scrotalekzems, hatte schon die verschiedensten Mittel ohne Erfolg angewandt. Der Juckreiz äußerst peinigend. Wiederum spirituöse Lösung von Fichtenteer. 1919 wegen Trichophytie im Vollbart in klinischer Behandlung. Das Scrotalekzem hatte ihn viel gepeinigt, der Fichtenteer hatte aber immer wieder prompt gewirkt. *Er hatte von Februar* 1918 *bis Mai* 1919 *fast jeden Abend den Hodensack mit Fichtenteer bepinselt.* Klinisches Bild Mai 1919: Haut des Hodensackes infiltriert und leicht gerötet. Mindestens ein Dutzend Talgdrüsen zweifellos durch den ununterbrochenen Teergebrauch verstopft. Der Inhalt der meisten ließ sich, nach Eröffnung mit einer feinen Nadel, leicht ausdrücken. Daneben bestanden, unabhängig von diesen „Teerpickeln", mehrere kleine Knötchen vom Aussehen flacher Warzen; sie fühlten sich ziemlich derb an. Da der Kranke angab, daß der Juckreiz hauptsächlich von diesen „Knoten" ausgehe, wurden sie mit Trichloressigsäure bepinselt. Der Erfolg sehr gut, die Knötchen flachten völlig ab. Da der Gedanke nahe lag, daß die Bildung der Verdickungen mit dem ununterbrochenen Teergebrauch zusammenhing, wurde der Kranke gewarnt, den Teer zu häufig anzuwenden. Er sah dies auch ein; der Juckreiz war aber stärker als sein Wille und so pinselte er die Scrotalhaut weiter mit Teer ein. 1920 kam er einige Male in die Sprechstunde, da einzelne Teerpickel sich wieder zu „Knoten" verdickt hatten. Pinselung mit Trichloressigsäure hatte jedesmal wieder Erfolg. Mai 1921 in die Heilanstalt aufgenommen, da eines dieser Knötchen sich zu einem warzigzerklüfteten, kleinlinsengroßen Knoten entwickelt hatte. Der Knoten excidiert, die Wunde heilte per primam. Leider konnte der Knoten nicht histologisch untersucht werden, da er durch ein Versehen abhanden kam. Da sich Umschläge mit Borwasser gegen das Jucken bewährt hatten, erhielt der Kranke die Weisung, den Fichtenteer nur im äußersten Notfall zu benützen und in der Regel abends die Borwasserumschläge zu machen. Er befolgte aber diese Verordnung nur ganz kurze Zeit, der starke Juckreiz ließ ihn immer wieder zum Teerpinsel greifen. 1922 war er einige Male in der Sprechstunde, der Befund war befriedigend. Anfang 1923 wurde das Jucken stärker und er wandte den Teer täglich an. Nach einiger Zeit traten wieder die „Knoten" auf. Infolge der Geschäftsschwierigkeiten des Inflationsjahres 1923 konnte er sich aber nicht zeigen und *so pinselte er wieder von Anfang* 1923 *bis Mai* 1924 *fast jeden Abend Teer auf die Scrotalhaut.* 23. V. 1924: Haut des Hodensacks wie früher leicht verdickt und gerötet. Einige Talgdrüsen wieder verstopft, lassen sich aber leicht auspressen. An der linken vorderen Seite des Hodensacks, an einer Stelle, wo noch nie mit Trichloressigsäure gepinselt worden war, ein etwa pfennigstückgroßer, gegen die Umgebung scharf abgesetzter, ovaler, etwas erhabener, beetartiger Knoten, der sich anfühlt, wie ein beginnender Primäraffekt. Die Oberfläche mit Krusten bedeckt, nach deren Entfernung eine stark gerötete, nässende Fläche zutage tritt. Der Knoten auf der Unterlage leicht verschieblich. Die übrige Haut des Hodensacks zeigt nirgends einen ähnlichen

Knoten. Leistendrüsen nicht geschwellt. Der Kranke, der sich genau beobachtet, gibt an, daß an dem Ort des jetzigen Geschwürs zuerst eines der flachen Knötchen bestanden habe, daß dieses zu einem warzigen Knoten, ähnlich dem im Mai 1921 excidierten, herangewachsen und dann erst in letzter Zeit zu dem Geschwür ausgeartet sei. Klinische Diagnose: Beginnendes Carcinom der Haut. Der Knoten weit im Gesunden excidiert, Naht, Heilung per primam.

Histologische Untersuchung (Ob.-Med.-Rat Dr. *Walz*): An der Grenze zwischen normaler Scrotalhaut und dem beetartigen Infiltrationsherd treten, besonders an den Papillen, kleine perivasculäre Rundzellenherde auf, die sich mehr und mehr vergrößern und konfluieren. Die Hornschicht wird zunehmend größer, die Hyperkeratose wird stellenweise so hochgradig, daß nur eine oder zwei Lagen des Stratum germinativum über den Papillen übrig bleiben. Letztere verbreitern sich, ebenso wie die Epithelleisten, mehr und mehr, *das Epithel wuchert in breiten Zapfen in die Tiefe und bildet isolierte Nester in den unteren Schichten der Cutis, auch in die Tunica dartos teilweise eindringend.* In der Mitte der Zapfen und Nester lagert sich das Epithel zwiebelschalenförmig, ist meist parakeratotisch, da und dort auch völlig verhornt. An einer Stelle finden sich inmitten eines Zapfens mannigfaltige, teilweise vogelaugenähnliche Zelldegenerationen, meist ist jedoch typisches Faserepithel, vielfach mit deutlichen Intercellularbrücken, vorhanden. Die Kerne zeigen nur geringe Unregelmäßigkeiten in der Größe, Kernteilungsfiguren sind sehr spärlich. Zwischen den Zapfen überall ausgebreitete Entzündungsherde, bestehend aus zahlreichen kleinen Rundzellen und Plasmazellen. Pathologisch-anatomische Diagnose: Verhornender Plattenepithelkrebs.

Zusammenfassend: Bei einem 68jährigen Mann, der seit 23 Jahren an einem immer wiederkehrenden Ekzem der Haut des Hodensacks leidet, der seit 1901 dieses Ekzem häufig mit Fichtenteer behandelt, in den Monaten Februar 1918 bis Mai 1919 und dann wieder von Anfang 1923 bis Mai 1924 täglich einmal, sehr oft zweimal damit eingepinselt hat, bilden sich an der Scrotalhaut allmählich warzenähnliche Verdickungen, von denen eine zu einem typischen verhornenden Plattenepithelkrebs degeneriert.

Es handelt sich nun um die Frage, welches in diesem Falle der carcinogene Faktor war. In Betracht kommt der Teer, das Ekzem und der mechanische Reiz des Kratzens. Das Kratzen allein kann wohl nicht in Betracht kommen und zwar aus dem einfachen Grunde nicht, weil der Kranke bei einem Juckanfall in der Regel nicht kratzt, sondern Teer einpinselt. Immerhin könnte das Kratzen die Entwicklung eines Teerkrebses begünstigt haben. So sah *Deelman* sehr oft bei den mit Teer bepinselten Mäusen die Krebsknoten in der nächsten Umgebung von Kratzwunden auftreten. Er hat, von dieser Beobachtung ausgehend, bei seinen Versuchen die Haut einzelner Tiere vor dem Einpinseln oberflächlich skarifiziert und festgestellt, daß der Krebs sich bei diesen Tieren viel rascher entwickelt als bei den nicht skarifizierten Kontrolltieren. Daß der Krebs auf das Ekzem zurückzuführen sei, erscheint mir bei der Art der Entwicklung sehr unwahrscheinlich. Das Auftreten einzelner entzündlich infiltrierter Stellen, die auf ihrem Boden entstehenden warzigen Wucherungen, die maligne Entartung eines dieser warzigen Gebilde entsprechen genau der Entwicklung des experimentellen Teerkrebses, wie sie

von den verschiedenen Forschern beschrieben worden ist. Ich stehe daher nicht an, in meinem Falle den durch Jahre hindurch eingepinselten Teer für die Entstehung des Krebses verantwortlich zu machen.

Weshalb aber erzeugt der Fichtenteer nicht häufiger einen Hautkrebs? In unserer Heilanstalt wurde seit Jahrzehnten von meinem Großvater *A. Veiel*, von meinem Vater *Th. Veiel* und von mir Fichtenteer häufig und in vielen Fällen Monate hindurch täglich 1 bis 2 mal angewandt. Und wir haben keinen Fall von Hautkrebs gesehen, bei dem der Fichtenteer ätiologisch in Betracht gekommen wäre. Dagegen ist nun allerdings zu sagen, daß ich weder aus meiner eigenen Erfahrung noch aus unseren Krankengeschichten einen Fall kenne, in dem ein Kranker durch so viele Jahre hindurch und monatelang täglich mit solcher Regelmäßigkeit den Teer an *einer* Hautstelle angewandt hätte, wie der Kranke, von dem ich berichtet habe. Auch bei dem experimentell erzeugten Steinkohlenteerkrebs haben ältere, meist zu früh abgebrochene Versuche nicht zum Ziel geführt, erst die mit japanischer Zähigkeit und Geduld ausgeführten Experimente *Yamagivas* haben den Erfolg gebracht. Es ist also anzunehmen, daß die jahrelang fortgesetzte Wiederholung der Teerpinselung auch bei unserem Kranken den Hautkrebs verschuldet hat.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß der Fichtenteer weniger krebserzeugende Stoffe enthält als der Steinkohlenteer. Trotz vieler Versuche, die von verschiedenen Forschern ausgeführt wurden, ist ja immer noch nicht sicher festgestellt, welche chemischen Stoffe im Steinkohlenteer die krebserzeugenden Faktoren sind. Erst wenn dies gelungen sein wird, wird man auch den Fichtenteer auf seinen Gehalt an diesen Stoffen prüfen und damit die Frage entscheiden können, ob in dieser Hinsicht ein quantitativer und qualitativer Unterschied zwischen dem Holzteer und dem Steinkohlenteer besteht.

Vielleicht ist aber auch das Lösungsmittel, das in unserer Heilanstalt bei der Anwendung des Fichtenteers verwendet wird, maßgebend für die Seltenheit des Teerkrebses. *Murray* hat sehr interessante Versuche veröffentlicht, die uns lehren, daß bei gleichzeitigen Pinselungen von Voll-Steinkohlenteer, von Ätherextrakt und von alkoholischem Extrakt der letztere bei den Versuchstieren am seltensten Krebs erzeugt. Nun wird bei uns die Pix liquida mit 2 Teilen 90 proz. Alkohol gelöst und dann filtriert. Es ließe sich also wohl denken, daß gerade der Rückstand, der nicht zur Verwendung kommt, die carcinogenen Stoffe in der Hauptsache enthält. Allerdings nicht alle, sonst wäre der Mann nicht an Krebs erkrankt.

Literatur.

Dreifuss und *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 6. 1922. — *Murray, J. A.*, Brit. med. journ. Nr. **3232**, S. 1103–1104. 1922. — *Deelman, H. T.*, Bull. de l'assoc. franc. pour l'étude du cancer **12**, Nr. 1, S. 24–30. 1923.

(Aus dem Spitale der Israelitischen Kultusgemeinde in Wien. Dermatologische Station. — Vorstand: Primar. Doz. *Königstein*.)

Zur Pathogenese der cutanen Idiosynkrasien.

Von

Dr. **Erich Urbach,**

Assistent.

(Eingegangen am 8. September 1924.)

Seit langem vermutete man engere Beziehungen zwischen Idiosynkrasie und echten anaphylaktischen resp. immunbiologischen Prozessen (*Jadassohn*, *Wolff-Eisner*, *Bruck*, *Klausner*, *Kyrle*, *Volk* u. A.). In letzter Zeit hat nun diese Annahme durch *Dörr*, *Busson* und *Ogata* eine wissenschaftliche Grundlage erhalten, indem *Dörr* auf Grund neuer experimenteller und klinischer Tatsachen eine Umbildung der ursprünglichen Anaphylaxietheorie vornahm (jetzige Auffassung: zellulär bedingte Antigen-Antikörperreaktion) und ihren Rahmen so weit spannte, daß die Arzneiidiosynkrasien dabei Aufnahme fanden. *Jadassohn*, der in mehreren grundlegenden Arbeiten die Kenntnis und Bedeutung der medikamentösen Idiosynkrasien uns vermittelte, und *Bloch*, der für die idiosynkrasische Natur der Ekzeme so nachdrücklich eintrat, schließen sich im allgemeinen *Dörr* an. Damit ist ein wesentlicher Fortschritt in der Erkenntnis der Arzneiüberempfindlichkeit und des Ekzems erzielt. Es gibt aber noch eine Reihe zum Zeil strittiger Fragen. Wohl die wichtigste für das Kapitel Hautüberempfindlichkeit ist jene nach dem primären Sitz der zellständigen Antikörper: primärepitheliale oder primärvaskulär-bindegewebige Idiosynkrasie. *Jadassohn*, *Bloch* und *Lewandowsky* glaubten noch bis vor kurzem, daß eine ekzematöse Reaktion die Folge einer rein epithelialen, eine erythematöse resp. urtikarielle, wie man sie bei Arzneiidiosynkrasien im allgemeinen findet, jene einer vaskulären Überempfindlichkeit wäre. In allerletzter Zeit haben nun *Jadassohn* auf Grund der Befunde *Bieebersteins* (gelungene passive Übertragung einer Hg-Überempfindlichkeit durch Serum) und jener von *Klausner* und *Frei* (auf hämatogenem Wege hervorrufbares Jodoformekzem), *Bloch*, gestützt auf histologische Untersuchungen früher Stadien experimentell erzeugter Ekzeme und nach einer von ihm beobachteten internen und externen Chininidiosynkrasie ihre Ansicht dahin geändert, daß eine rein epitheliale Überempfindlichkeit ohne Beteiligung des cutanen Gefäßnetzes nicht wahrscheinlich sei.

Denselben Standpunkt nimmt auch *E. Pick* ein, der ebenso wie *Jadassohn* darauf hinweist, daß man Ekzeme und Erytheme nicht mehr so scharf trennen kann, wie man früher glaubte. So erinnert *Jadassohn* daran, daß von außen wirkende ekzematogene Stoffe, wenn sie in zu geringer Konzentration oder zu kurzer Zeit einwirken, anscheinend nur erythematöse Veränderungen setzen, andere, die von innen her Erytheme hervorrufen, außen herangebracht, Dermatitiden erzeugen und daß bei manchen Menschen z. B. nach intravenös zugeführtem Salvarsan an einer Körpergegend Erytheme, an anderen ekzematoide Formen entstehen. Schließlich hält *Jadassohn* die bei intern bedingten Erythemen oft auftretende Schuppung für die Folge einer Epithelschädigung, welche nur unter der Grenze der klinisch manifesten ekzematoiden Veränderung bleibt. Am nachdrücklichsten setzen sich aber *Lehner* und *Rajka* für die primärvaskuläre Idiosynkrasie ein, indem sie zu beweisen suchen, daß die Überempfindlichkeit bei Hautentzündungen bloß die Blutgefäße der Lederhaut betreffe und nur in Fällen mit ekzematöser Hautreaktion auch in den Zellen der Epidermis vorhanden sei.

Zu dieser Frage soll auch unsererseits ein Beitrag geliefert werden. Wir betonen aber gleich, daß wir die Ansicht *Peters*, die Fragestellung sei eine anatomische oder histologische, nicht teilen, sondern Epidermis und Cutis als eine *funktionelle Einheit* ansehen. Daran ändert nichts, daß in einem Falle eine stärkere Reaktion von seiten des Epithels, in einem anderen eine solche von jener der Gefäße vorhanden ist. Des weiteren wurde die Frage der spezifischen und unspezifischen Sensibilisierung und Desensibilisierung sowie jene der chemischen Spezifität der Reaktion experimentell genauer studiert.

Arsenidiosynkrasie.

Marie Schw., 35 Jahre, Apicitis bilateralis. In letzten Monaten stark abgemagert, deshalb 20 subcut. *Natrium kakod.*-Injekt. 0,05 g. Anschließend an 21. Injekt. im rechten Oberarm Jucken, Hitzegefühl, Rötung. Dasselbe bei 22. Injekt. im linken Oberarm.

22. IX. 1923. Außenseite rechter und linker Oberarm: fünfmarkstückgroße, elevierte Rötung mit deutlich vortretenden Follikeln. Zentrum schuppend. Aberrante, hellerstückgroße Herde an Beuge- und Innenseite der Oberarme. Am Rücken in Höhe Angulus scapulae sin. unregelmäßig begrenzter, kleinhandtellergroßer *Naevus anaemicus* (N. a.) mit zwei kleinen, normal aussehenden Hautstellen im rechten unteren Quadranten. — 23. Injekt. (Natr. kakod. 0,05 Marke Austria-Apotheke, Wien) 2 cm außerhalb der Naevusgrenze im rechten oberen Quadranten intracutan. Abends 38°. — 23. IX. 37,2°. Beide Oberarme hochrot. Rechts vom N. a. Haut ebenfalls gerötet, geschwollen. Rötung macht an Grenze des N. a. ganz scharf Halt. Weiter zahlreiche rote Flecken auf Brust, Bauch, Rückenhaut. Besonders starke Rötung in Kleiderschnürfurche. — 25. IX. Akuteste Erscheinungen zurückgegangen. — 16. X. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen subcutane Injektion von *Natrium arsenicosum* 0,002—0,006 g. Keine Reaktion. — 19. X. Passive Anaphylaxie am Meerschweinchen negativ (Doz. *Silberstein*, Institut Prof. *Paltauf*).

22. X. An gleicher Stelle neben N. a. subcut. Natr. kakod.-Injekt. Abends 37,2°. Nachts starkes Jucken. — 23. X. Morgens 37,5°. Umgebung der Injektionsstelle gerötet, geschwollen. N. a. frei bis auf schwache Mitreaktion obenerwähnter normaler Hautinseln. Mitaufflammen der Herde an beiden Oberarmen (Rötung, Schwellung), vereinzelter Herde auf Brusthaut, starke urticarielle Rötung in Kleiderschnürfurche (Herdreaktionen). — 25. X. Natr. kakod. 0,05 subcut. — 26. X. Um Injektionsstelle nur leichte Rötung, mäßiges Jucken (beginnende Desensibilisierung). — 7. IV. 1924. Natr. kakod. 0,05 subcut. am linken Oberarm ruft hellrote Hautentzündung 3 : 3 cm hervor, noch nach 2 Tagen erhaben. Kein Fieber. — 9. IV. Subcut. Injekt. von 0,05 rechter Oberarm. — 10. IV. Linker Oberarm: 10 : 5 cm breite Rötung mit zahlreichen geröteten Follikeln. — 11. IV. Rechter Oberarm mäßig gerötet, an der Spitze mancher Follikeln Krusten. — 14. IV. Natr. arsenic. 0,002. Keine Reaktion. —

20. VII. Passive Anaphylaxie nach *Praussnitz-Küstner* negativ. Linker Oberarm: subcutane Injektion von 0,05 Natr. kakod. (österr. Heilmittelstelle). Kein Fieber. — 21. VII. 3 : 4 cm erhabene Rötung mit zahlreichen, stecknadelspitzgroßen, mit klarer Flüssigkeit gefüllten Bläschen. — Injekt. von Natr. kakod. in rechten Oberarm und in Mitte des N. a. Eine Stunde später intensivere Rötung, starker Juckreiz an Außenseite linker Oberarm. — 22. VII. Linker Oberarm bis zum Olecranon gerötet. Haut erhaben, heiß, zahlreiche kleinste Bläschen. Rechter Oberarm: kleinhandtellergroße, gerötete, mit an Follikel gebundenen Bläschen besetzte Hautpartie. 1 cm unterhalb der Einstichstelle im N. a.: rings um die oben erwähnte normale Stelle zartrosa Rötung mit ziemlich deutlichem Hervortreten der Follikel. Sonst N. a. vollständig unverändert. Rechts oben scharf abgesetzt am N.-Rande, außerhalb desselben Rötung, intensiver als die im N. — 23. VII. Entzündung am linken Oberarm noch stärker, greift teilweise auf die Beugeseite über. Außerordentlich starker Juckreiz. Rechter Oberarm: 7 : 8 cm.

24. VII. Rötung im N. a. noch deutlich, außerhalb fast geschwunden.

5 Minuten langes Einreiben mit 1proz. Natr. kakod.-Lanolin (Merck) auf kronenstückgroßer Fläche innerhalb und außerhalb des N. — Kontrolle mit Lanolin allein. — 25. VII. Außerhalb des N. deutliche follikuläre Entzündung, innerhalb des N. und Kontrolle negativ. Funktionelle Hautprüfung mit 1 proz. Kakodyllösung (Merck) innerhalb und außerhalb des N. — Injektion von 0,001 Natr. arsenicosum rechter Oberarm: keine Reaktion. — 26. VII. Arsen-Moro noch deutlich. — Funktionelle Hautprüfung mit 1 proz. Kakodyllösung derzeit negativ. — Im linken Anteil des N. a. subcutane Injektion von Natr. kakod. 0,05, ebenso über rechtem Schulterblatt.

27. VII. Funktionelle Hautprüfung: auf normaler Haut zahlreiche, etwas erhabene, gerötete Follikel. Bedeutend schwächere Reaktion (schwachrosa Rötung, nur wenige Follikel befallen) im N. a. — Injekt. über rechtem Schulterblatt vollständig reaktionslos (komplette Desensibilisierung). Injektionsstelle im N. a. zeigt rings um diese leichtrosa Rötung, die nirgends die Grenze des N. erreicht. — 28. VII. Injektionsstelle im N. noch leicht gerötet. — 21. VIII. An Außenseite des linken Oberarmes unscharf begrenzter, kronengroßer, rotbrauner Fleck. — 1 ccm Solarson (5-wertiges organisches As-Präparat) linke Infraclaviculargegend. — 1 ccm Natr. kakod. 0,05 *subcut.* linker Oberarm und Mitte des N. a. *Intracutan* 0,005: N. a. linker unterer Quadrant und rechter Unterarm. — 22. VIII. Solarson o. B. — Linker Oberarm: leichte Rötung. — N. a.: deutliche Reaktion an beiden Einstichstellen, sowie Mitaufflammen der Herde am linken Oberarm und über rechtem Schulterblatt, wo letzthin (ohne Erfolg, da desensibilisiert) Kakodyl injiziert worden war. (Jetzt neuerliche Sensibilisierung, Herdreaktion.) — Rechter Unterarm u. N. a.: deutliche Reaktion. — Arrhenal (*Monomethylarsensaures* Na-

trium, Kakodyl ist ein *Di*methylarsensaures Natr.) rechte Infraclaviculargegend. — 23. VIII. Arrhenal o. B. Mitreaktionen vollständig verschwunden, bis auf jene im N. a., von denen die über der intracutanen Injektionsstelle besonders stark sind. — 25. VIII. Nur noch Rötung im N. a. an Stelle der intracutanen Injektion. 0,05 Natr. kakod. subcutan über rotbraunem Fleck linker Oberarm. — 26. VIII. Linker Oberarm: stark juckende fünfkronenstückgroße, rote, erhabene Plaque. Kantharidinpflaster über dieser Stelle und über normaler Haut zwischen Schulterblättern. — 27. VIII. Intradermale Injektion mit 0,3 ccm Blasenserum von gereizter Stelle in rechte Rückenseite, mit 0,4 ccm Blasenserum von normaler Haut in linke Rückenseite oben und subcutane Injektion mit 0,8 ccm Blasenserum von normaler Haut in linke Rückenseite unten bei Kontrollperson, die vorher auf As-Überempfindlichkeit geprüft wurde. — 28. VIII. Subcutane Injektion o. B. Intradermale Injektion mit Reizserum: akut gerötete stark erhabene Quaddel: 1 cm mit rotem Hof. Intradermale Injektion mit Serum von normaler Haut: angedeutet erhabene stark gerötete Quaddel 0,6 : 0,6 cm mit ganz kleinem Hof. 2 Uhr: in rechte Rückenhälfte 0,1 g Natr. kakod. subcutan und 0,01 g intracutan. 6 Uhr: Temperatur 37,4°, starkes sonst noch nie beobachtetes Ohrensausen, leichte Indisposition, nachts Schmerzen in rechter Rückenseite. — 29. VIII. Quaddel nach Injektion mit Reizserum noch stärker gerötet als vortags. Ouaddel nach Injektion mit Blasenserum von Normalhaut: bedeutend kleiner als gestern. As-Injektionsstellen: o. B.

Resümee: Erworbene Idiosynkrasie gegen Natrium kakodylicum (= *Dimethyl*arsensaures Natrium, ein fünfwertiges organisches Arsenpräparat der aliphatischen Reihe) bei subcutaner und percutaner Applikation. Anderes fünfwertiges *organisches* As wie Arrhenal (*Monomethyl*arsensaures Na) und Solarson, weiters drei und fünfwertiges *anorganisches* As wie Natrium arsenicosum und Natrium arsenicicum wird reaktionslos vertragen. Dreiwertige organische As-Präparate sind sehr giftig und selbst das Salvarsan konnte, da eine subcutane Einbringung ohne lokale Schädigung nicht möglich ist, nicht untersucht werden. Passive Anaphylaxieübertragung im Tierexperiment und nach *Praußnitz-Küstner* negativ; dagegen gelingt scheinbar die passive Übertragung durch intracutane Injektion eines Serums, das durch Setzen eines Kantharidenpflasters an einer stark As-überempfindlichen Hautstelle gewonnen wurde. (Allgemeinreaktion: Fieber, Ohrensausen. Lokalreaktion: stärkere Rötung, Schmerzen). Ob wir es hier mit einer neuen biologischen, durch das Hautorgan vermittelten Reaktion zu tun haben, werden erst weitere Untersuchungen, die im Gange sind, zeigen. Nicht verschwiegen soll werden, daß die Entzündung bei intracutaner Injektion von Kantharidenblasenserum auf Spuren von Kantharidin beruhen kann, nicht erklärt wird aber dadurch, daß die Kontrollperson auf die folgende Arseninjektion mit Fieber, Ohrensausen und Lokalreaktion reagiert.

Mehrmalige Sensibilisierung und Desensibilisierung (wie sie auch *Hoffert* bei fixem Hg.-exanthen beschreibt).

Am Rücken ein *Naevus anaemicus*; wird außerhalb desselben Natr. kakod. intracutan injiziert, entsteht Rötung und Schwellung, die

scharf an der Grenze des N. haltmacht; wird an der gleichen Stelle Natr. kakod. subcutan eingespritzt, so entsteht außerhalb des N. die gleiche Reaktion, innerhalb desselben reagiert nur die Haut um die zwei normalen Hautpartien mit. Bei subcutaner Injektion in den N. (1 cm oberhalb dieser zwei Normalstellen) leichte Mitreaktion derselben; während der übrige N. aber reaktionslos bleibt, tritt rechts oben außerhalb desselben eine Entzündung auf. Wurde schließlich zur Zeit der Desensibilisierung in den N. subcutan Natr. kakod. eingebracht, so entstand noch eine deutliche, zwei Tage anhaltende, umschriebene Reaktion.

Arsen-Moro außerhalb des N. nach 24 Stunden positiv, innerhalb desselben negativ. Funktionelle Hautprüfung mit 1 proz. Kakodyllösung außerhalb des N. nach 48 Stunden stark positiv, innerhalb desselben schwach positiv.

Echte Arsen-Überempfindlichkeit mit cutanen Erscheinungen sind selten. *Ullmann* betont in seinem Arsen-Referat, daß die Arsen-Exantheme der meisten Autoren nicht die Folge einer spezifischen Überempfindlichkeit, sondern die einer Überdosierung wären. In der Tat findet man in der Literatur nur wenige Beispiele: *Jadassohn* erwähnt Fälle, bei denen durch interne Anwendung von anorganischen Arsen erst nach längerer Zeit Intoleranzerscheinungen auf der Haut auftraten, die bei neuerlicher Arsen-Zufuhr sofort neuerlich erschienen. *Leontowitsch*, *Nicholson*, *Caiger*, *Dalimier*, *Schönhof* beschrieben Arsen-Dermatitiden nach kurzem Gebrauche von Sol. arsen. Fowleri und nur zwei Autoren *Stäubli* und *Königstein* Fälle von Überempfindlichkeit gegen Natr. kakodylicum. Von Idiosynkrasien gegen Salvarsan, Arsazetin, Atoxyl und Arsenophenylglycin sehen wir hier ab, weil diese Präparate chemisch stark different von den gebräuchlichen Arsen-Verbindungen sind und auch bei bestehender Überempfindlichkeit gegen jene keine gegenüber Arsen besteht (*Nägeli*, *E. Pick*). Über gelungene Desensibilisierung berichtet nur *Dalimier*.

Wichtiger als die Tatsache, daß wir im vorliegenden Falle eine Überempfindlichkeit der Haut gegen ein chemisch genau definiertes Arsen-Präparat haben und es sich nicht um eine Arsen-Idiosynkrasie im allgemeinen handelt, sind die Erkenntnisse, die uns die Experimente am Naevus anaemicus vermitteln.

Mit *Buschke* nehmen wir an, daß es sich bei diesem um eine circumscripte, angeborene Hautanämie handelt. *Buschke* und *Fischer*, *Stein*, *Seeger* und in seiner zweiten Arbeit auch *Vörner* konnten entgegen der Beschreibung *Saphiers* keine histologischen Veränderungen an den Gefäßen im Sinne einer anatomischen Mißbildung finden. Die Hautgefäße zeigen nur eine bedeutend geringere Füllung. Auf Grund der Erfahrung, daß alle Reize, die auf die Gefäßmuskulatur wirken oder

einfach mechanisch die Gefäße ausdehnen, eine Blutfüllung im Bereiche des Naevus anaemicus erzeugen, jeder Reiz, der aber durch Vermittlung des Nervensystems auf die Gefäße Einfluß nehmen soll, versagt, denkt *Buschke* an eine angeborene Anomalie der Gefäßnerven, und zwar an eine funktionelle nervöse Störung der Gefäßinnervation (Lähmungszustand der Vasodilatatoren).

Vergegenwärtigen wir uns nun unsere vier Experimentaluntersuchungen am Naevus anaemicus, so sagt die erste aus, daß zur Zeit, als die ganze Hautdecke gegen Natrium kakod. sensibilisiert war, entweder das Antigen infolge der Vasoconstriction der Gefäße nicht in die Cutisgefäße resp. Epidermis des Naevusbezirkes gebracht wurde oder daß, da zweifelsohne eine lokale Stoffwechselstörung hier besteht, die zellständigen Antikörper fehlen oder nur in geringem Grade ausgebildet sind. Für letztere Annahme spricht der zweite Versuch, bei welchem die normalen Hautstellen innerhalb des Naevus einen Monat später bereits mitreagierten. Das dritte Experiment besagt dasselbe und weiters, daß nur die cutanen Gefäße von der funktionellen Störung im Naevus anaemicus betroffen sein können, da die Reaktion im Gesunden außerhalb des Naevus nur auf dem Wege der tieferen, nicht veränderten subcutanen Gefäße erklärt werden kann. Einfacher wäre es natürlich, die ersten drei Versuche mit der bekannten Tatsache, daß im Naevus anaemicus schwer Erytheme entstehen, zu begründen, wenn nicht das letzte Experiment uns einen tieferen Einblick in die Pathogenese dieser Vorgänge gestatten würde. Denn zur Zeit, als die ganze Hautdecke bereits desensibilisiert war, trat im Bereiche des Naevus eine lokale, aber deutliche Reaktion auf. Man kann das nur so erklären, daß mit der Zeit sich doch Antikörper in diesem Bezirke gebildet haben, die infolge der schlechten Durchblutung durch das im Körper kreisende Antigen nicht abgesättigt wurden und jetzt bei direkter Einbringung desselben, eine Reaktion hervorrufen.

Jedenfalls ergibt sich aber aus diesen Untersuchungen, daß dem cutanen Gefäßnetz eine überragende Rolle bei den idiosynkratischen Hautreaktionen zukommt. In diesem Zusammenhang erinnere ich an *Almkvist*, der auf Grund histologischer Untersuchungen bei merkuriellen Dermatosen die Auffassung vertritt, daß die merkurielle Idiosynkrasie ihren Sitz in den sympathischen Nerven habe. Er konnte feststellen, daß die ersten Veränderungen in einer *Gefäßdilatation* bestehen und später erst Gewebsveränderungen auftreten. Auch *Pick* meint, daß dem epithelialen Prozeß eine Schädigung des Gefäßnervenapparates vorausgehe.

Jadassohn hat schon seinerzeit auf die innigen Beziehungen zwischen Epithel und Papillarkörper hingewiesen, eine Auffassung, die wir heute unterstreichen wollen. Wir glauben, daß es zu keiner stärkeren Epithel-

reaktion ohne Mitbeteiligung der Gefäße kommen kann und weisen zur Begründung dieser Behauptung auf *Blochs* histologische Untersuchungen an allerfrühesten Stadien experimentell erzeugter, exogener und hämatogener Ekzeme hin, bei denen er „Zeichen der Entzündung auch im Papillarkörper früh in Erscheinung treten" sah. Es hängt wohl von der Stärke des die Gefäße treffenden Reizes ab, ob nur ein Erythem oder auch eine idiosynkrasische ekzematöse Reaktion auftritt. Dafür spricht unter anderem, daß im vorliegenden Falle bei starker Lokalreaktion auch Zeichen einer ekzematösen Veränderung (Bläschen, Krusten) auftraten, daß andererseits bei der gleich zu besprechenden Chinin-Überempfindlichkeit anfangs, da die Reaktion eine stürmische war, das typische Bild des Ekzems, bei beginnender Desensibilisierung aber jenes des Erythems sich zeigte. *Epithel und Cutis gehören zusammen und ihre Reaktionsart ist eine Funktion des jeweiligen Reizes.*

Chinin-Idiosynkrasie.

Esther E.[1]), 32 Jahre, palästinensische Feldarbeiterin. Vater starb an Aortensklerose. Einige Zeit vor seinem Tode auf Einnahme von Jodkali Ekzem auf der Stirne. Medikament mußte ausgesetzt werden. 1914 Verletzung am linken inneren Fußknöchel durch verrostetes Blech. Anschließend Entzündung des ganzen Unterschenkels, später auch des Oberschenkels (mit Aussparung der Kniegegend) und eines Teiles der Bauchhaut. Hohes Fieber, Krankheitsdauer $5^1/_2$ Monate. Einmal auf 2 Kaffeelöffel 1 proz. Jodkalilösung Auftreten von leichten Kopfschmerzen und Schnupfen nach einer $^1/_2$ Stunde. Nächsten Morgen masernähnlicher Ausschlag am ganzen Körper, $3^1/_2$ Tage dauernd. Das kranke Bein schwoll angeblich in dieser Zeit erheblich an (ererbte Jodkaliidiosynkrasie!). 1920 Verletzung bei Feldarbeit an linker Achillessehne; bald darauf in Umgebung angeblich erysipelartige Rötung, Schwellung, nach einigen Tagen wieder auf Unter-, Oberschenkel, Bauchhaut (mit Aussparung der Kniegegend) übergreifend. Entzündung ging erst nach 7 Wochen dann zurück, als bakteriologische Untersuchung (Pasteur-Institut Jerusalem) Streptostaphylokokkeninfektion feststellte und Pat. mit autogener Vaccine behandelt wurde. Ursprüngliche Fußwunde heilte nach weiteren 6 Wochen. Pat., die in Malariagegend lebte, vertrug zur Prophylaxe genommenes Chinin auch noch im Winter 1919—1920. 1 Monat nach völliger Ausheilung der Fußwunde mußte die Frau, in ihr malariadurchseuchtes Dorf zurückgehend, wieder Chinin nehmen. $^1/_4$ g Chinin sulf. abends. Nachts heftigster Juckreiz, in Umgebung früherer Wunde am Malleolus internus auf Fläche von Handtellergröße viele Blasen ähnlich wie bei Verbrennung, während Fußrücken, Unter-, Oberschenkel (mit Aussparung der Kniegegend), zum Teil die Bauchhaut stark gerötet, mit kleinen, weißen Bläschen bedeckt waren (lokale Überempfindlichkeit durch lokale Sensibilisierung der Haut). Kein Fieber, rasche Abheilung.

4 Monate später bekam Pat. zuerst einen Bruchteil der üblichen Dosis (zur Erzielung einer Antianaphylaxie) und dann $^1/_4$ g Chinin. Trotzdem 16 Stunden nach Einnahme ganz gleich lokalisiertes Exanthem, nur mit dem Unterschiede, daß um Malleolus internus diesmal keine großen Blasen auftraten, sondern auch nur kleine, weiße Bläschen auf gerötetem Grunde (beginnende lokale Desensibili-

[1]) Demonstriert Wien. dermatol. Ges., 6. XII. 1923.

sierung). Sehr starker lokaler Juckreiz, kein Fieber. $3^1/_2$ Tage bleibt das Exanthem sichtbar.

Herbst 1922 neuerliche Verletzung am linken inneren Fußknöchel. Wunde handtellergroß, besteht monatelang, da Autovaccine versagt. Ostern 1923 hohes Fieber; Blutausstrich ergibt Malaria tropica-Plasmodien. Darauf $^1/_4$ g Chinin; 16 Stunden später wieder Exanthem mit Bläschen an den früheren Stellen, nur Gegend um den Malleolus ausgespart (komplette lokale Desensibilisierung). Dauer des Exanthems 4 Tage. Da Fußaffektion nicht heilt, kommt Pat. im Sommer 1923 nach Wien, wo auf Höhensonnenbestrahlung die Wunde sich schließt.

10. XI. 1923. Befund: kleine, magere Frau. Innere Organe o. B. Mit ihrer Einwilligung bekommt Pat. $^1/_4$ g Chinin. *muriat.* per os. 10 Stunden später trat unter Juckreiz Exanthem auf, das nach 23 Stunden seinen Höhepunkt, nach 28 Stunden sein Ende erreichte. Lokalisation: linker Fußrücken, Beugeseite des Unterschenkels und Außenseite des Oberschenkels je im mittleren Drittel: kindhandtellergroße, unscharf begrenzte, leicht erhabene rote Flecke. 5. XII. 0,25 g Chinin. *sulfur.* per os. Nach 9 Stunden 2 fünfkronenstückgroße, erhabene, rote Stellen an Außenseite linken Oberschenkels. Starker Juckreiz. 2 Stunden später stark juckender, urticarieller Herd handbreit oberhalb des Kniegelenks an Außenseite Oberschenkel. Scarification am rechten Oberarm, Eintragen von Chinin. sulf.: keine Reaktion. Abends neuerlich 0,25 g Chinin. sulf. 6. XII. Die drei Herde am Oberschenkel bedeutend größer, röter. Weiter wieder diffuse Rötung am Fußrücken bis zum Sprunggelenk, hier fast die ganze Circumferenz des Unterschenkels einnehmend, und stark juckende Stelle an Beugeseite des Unterschenkels wie vor 3 Wochen. (Verspätetes Auftreten der letzten beiden Herde, beginnende Desensibilisierung.) 8. XII. Braunrote Farbe der Herde. Haut über ihnen, besonders am Oberschenkel chagriniert, sehr trocken. 10. XII. Die drei fixen Erythemstellen (Oberschenkel) zeigen Pigmentierung, feinlamellöse Schuppung, Epidermis über ihnen leicht fältelbar. 11. bis 15. XII. Intracutane Injektion von je 0,0001—0,001 g Chinin. sulf. in die Erythemherde und linken Oberarm: nur geringe Suffusion. 16. XII. Zur Prüfung, ob vielleicht Desensibilisierung Ursache für Nichtangehen der intracutanen Injektion ist, 0,25 g Chinin. sulf. per os. Nach 11 Stunden treten unter mäßigem Juckreiz die drei Erythemherde am Oberschenkel auf. 17. XII. Rist und Unterschenkel erscheinungsfrei (fortschreitende Desensibilisierung). Herde am Oberschenkel nicht so intensiv gerötet wie früher. 20. XII. Intracutane Injektion von 0,01 g Chinin in einen Erythemherd und in Normalhaut. 21. XII. Injektionsstellen blauschwarz, etwas erhaben (Nekrose). Intravenöse Injektion von Chinin. bimuriat. 0,40. Sofort nach der Injektion heiße Wallungen, Ohrensausen, leichter Schüttelfrost. Keine Hauterscheinungen. 22. XII. Zur Prüfung, ob vielleicht jetzt desensibilisiert, 0,25 g Chinin. sulf. per os. 23. XII. Kein Juckreiz, nur leichte Andeutung eines Erythems am Oberschenkel. 24. XII. Schwaches, aber deutliches Erythem an den drei Stellen des Oberschenkels. 24. III. 1924. Nach $^1/_4$ Jahr Pause 0,25 g Chinin. sulf. per os. Nachts kein Jucken. Erst nach 29 Stunden rötet sich der obere und untere Erythemherd am linken Oberschenkel. Rötung scharf begrenzt, weißer Hof. Mittlere Stelle zeigt nur eine leichte Andeutung von Rötung. Funktionelle Hautprüfung mit 10proz. Chinin. bisulf.-Lösung am Erythemherd und an normaler Haut negativ. Da in Anamnese ererbte, angeborene Jodkaliidiosynkrasie — Idiosynkrasien gegen mehrere Medikamente sind in der Literatur bekannt — wird JK innerlich (2 Kaffeelöffel 1 proz. JK-Lösung) und äußerlich (funktionelle Hautprüfung mit 20proz. JK-Lösung an normaler Haut und fixen Erythemherden) gegeben: keine Reaktion. Diese Befunde sind mit Vorsicht zu verwerten, da Pat. sich im Stadium der Desensibilisierung (vielleicht nicht nur gegen Chinin) befand.

Resümee: Durch mehrere vorausgehende Erysipelattacken wurde die Haut des linken Beines, besonders aber jene um die primäre Wunde sensibilisiert und zeigt auf Chinineinnahme (die früher gut vertragen wurde) eine auf diese Extremität beschränkte idiosynkrasische ekzematöse Reaktion. Von der am stärksten sensibilisierten Hautpartie (rings um die Wunde) nimmt die lokale Desensibilisierung ihren Ausgang, die langsam vorwärts schreitet, bis nur mehr fixe Erythemherde übrigbleiben. Schließlich zeigen auch diese eine gewisse Desensibilisierung, indem ihrem Auftreten kein Juckreiz mehr vorangeht und ihre Rötung nur gering ist. Sensibilisierung war nur durch orale Chininzufuhr auslösbar, nicht aber durch intracutane oder intravenöse Chinininjektionen.

Chininexantheme infolge spezifischer Chininüberempfindlichkeit der Haut sind nicht selten (*Mook*, *Börner*, *Edlavitsch*, *O'Malley* und *Richey*), desgleichen auch nicht fixe Chininerytheme (*Dumas* und *Allen*, *Porias*) und auf haematogenem Wege entstandene Chininekzeme (*Jadassohn*, *Bloch*, *E. Pick*). Über gelungene Desensibilisierung haben wir genügend Berichte (*Heran* und *St. Girons*, *O'Malley* und *de Wayne*, *Vallery-Radot*, *E. Pick*). Auch die Tatsache, daß bei demselben Individuum erythematöse und ekzematöse Hauterscheinungen auftreten, ist durch *Bloch* bekannt. Während *Bloch* aber erstere durch stomachale, letztere durch cutane Einbringung von Chinin erzielte, sahen wir in unserem Falle Erythem und Ekzem auf stomachalem Wege zustande kommen, freilich das Erythem erst bei teilweiser Desensibilisierung des Organismus. Wir konnten, wie eben erwähnt, die idiosynkrasischen Hautveränderungen nur durch Gaben per os erhalten, während *Bloch* z. B. in einem seiner Fälle wieder nur auf cutanem oder subcutanem Wege dies vermochte. Wir müssen daher mit *Jadassohn* und *Nobel* annehmen, daß in unserem Falle nicht dem Chinin selber die Wirkung zuzuschreiben ist, sondern einem erst im Körper entstandenen Umwandlungsprodukt desselben.

Jadassohn hat bereits darauf hingewiesen, daß es drei Entstehungsarten von fixen Erythemen oder nach *Brocq-Lewin* von „örtlich wieder aufflammenden" Exanthemen gibt: 1. die primären fixen Erytheme, 2. solche, bei denen zuerst nur eine circumscripte Hautstelle reagiert, dann eine zweite, dritte usw. und schließlich 3. jene, wo erst durch Desensibilisierung von einem ursprünglich weitverbreiteten Exanthem einige wenige immer reagierende Stellen übrigbleiben. Um derartige fixe Erythreme handelt es sich wohl in unserem Falle. Daß die am stärksten sensibilisierte Hautpartie als erste desensibilisiert wird, hat ebenfalls ein Analogon bei *Jadassohn* nur mit dem Unterschied, daß dort eine durch Hg von außen sensibilisierte Stelle durch Hg-Zufuhr von innen desensibilisiert wurde zu einer Zeit, wo die übrige Hautdecke

noch sehr stark reagierte, während bei uns eine von innen sensibilisierte Hautpartie durch „von innen" desensibilisiert wurde. Daß eine unspezifische Sensibilisierung allgemeine wie auch fixe Erytheme hervorrufen kann, ist durch *Lehner* und *Rajka* (pyogene Bakterien) und *Frei* (Tuberkulin, Pflaster) bekannt.

Resorcinidiosynkrasie.

Z. Z.[1]), 49 Jahre, litt als junger Mann an starken Magenkrämpfen und Diarrhöen, in letzten Jahren an hartnäckiger Obstipation, häufig rezidivierenden, langdauernden Ekzemen besonders im Gesicht und an Furunkulose. 1923 wurde ein Achselhöhlenfurunkel mit Resorcinumschlägen behandelt. Folge stark nässende Dermatitis. 3. I. 1924 bekam Pat. auswärts auf einen Kinnfurunkel wieder Resorcinumschläge, darauf starke Entzündung im Gesicht. 6. I. 1924. Chronische Blepharitis, Emphysema pulm. Sonst o. B. Gesicht, besonders Ober-, Unterlider, Wangen, Ohrmuscheln nässend, gerötet, geschwollen. Am Kinn Furunkel. Hals, angrenzende Teile der Brust, rechte Achselhöhle und Haut darunter gerötet, zum Teil mit urticariellen Quaddeln. 8. I. Finger der linken Hand geschwollen, auf Dorsal- und Volarseite und Vola manus erbsengroße, geschlossene Blasen. Ekzematöse Hauterscheinungen über rechter Hand und Ellenbogengelenk. Kein Fieber. 10. I. Vereinzelte Blasen hämorrhagisch. Gesicht abgeschwollen. 14. I. Funktionelle Hautprüfung mit 1 proz. Resorcinlösung zwischen den Schulterblättern. Nach 7 Stunden scharf begrenzte, erhabene Rötung, aus vielen stecknadelkopfgroßen Knötchen, die zum Teil konfluieren, sich zusammensetzend. 15. I. Zahlreiche Knötchen sind mit Krusten bedeckt. Abheilung nach 3 Tagen. 16. I. Funktionelle Hautprüfung mit 1 proz. Brenzkatechinlösung: nach 12 Stunden scharf begrenzte, erhabene Rötung ohne exsudative Komponente. 1 proz. Hydrochinonlösung: erst nach 36 Stunden erhabene Rötung. 1 proz. Pyrogallollösung: Nach 36 Stunden leicht angedeutete Reaktion. 1 proz. Carbolsäure: nach 24 Stunden einige wenige entzündete Follikel. 1 proz. Ortho-, Meta-, Parakresollösung: negativ. 18. I. 0,5 g Resorcin per os. 19. I. nachts. Juckreiz. Morgens: Gesicht, besonders Wangen, Ohrmuscheln, obere und untere Augenlider stark gerötet, geschwollen. Brust-, Bauch-, Rückenhaut, Innen- und Beugeseite der Ober-, Unterschenkel und Oberarme sehr stark gerötet mit zahlreichen urticariellen Efflorescenzen. Mitaufflammen der resorcingereizten Hautstelle. Kein Fieber. 24. I. Dermatitis völlig abgeklungen. 29. I. 0,5 g Resorcin per os. Nach 5 Stunden starker Juckreiz, mäßige Rötung an der Innenfläche der Oberschenkel. 30. I. Deutliche, zum Teil urticarielle Rötung an Rücken-, Bauchhaut, Oberschenkel; Gesicht etwas gerötet, geschwollen. Herpes febrilis der Lippen. Harn eiweiß- und zuckerfrei. 7. II. Mit Rücksicht auf die Möglichkeit, daß der obstipierte Kranke das zugeführte Phenol (Resorcin) in seinem Körper zurückhalten und das die Ursache für die Idiosynkrasie sein könnte, bekam er durch 10 Tage eine quantitativ und qualitativ vollständig gleiche eiweißfreie vegetabilische Kost. Die quantitative Untersuchung auf gepaarte Schwefelsäuren und Ätherschwefelsäuren im Harne ergab aber normale Verhältnisse. (Für diese Untersuchung bin ich Herrn Assistenten Dr. Ing. *Fantl* vom medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien [Prof. *Fromm*] zu Dank verpflichtet.) 1 g Resorcin per os; neuerliche funktionelle Prüfung mit 1 proz. Resorcinlösung an zwei Stellen. Nach 10 Stunden leichte Rötung an der Innenseite der Oberschenkel. 8. II. Nach 24 Stunden Gesicht, besonders die Augengegend sehr stark geschwollen, im bebarteten Gesichtsanteil zahlreiche, ekzematöse, mit Krusten bedeckte Efflorescenzen. Die neu

[1]) Demonstriert Wien. dermatol. Ges., 28. II. 1924.

gereizte Stelle zeigt scharf abgesetzte, akute, stark elevierte Dermatitis mit Bläschen an der Peripherie. Mitaufflammen der ersten mit Resorcin gereizten Hautpartie. 13. II. Reizung mit Primula obconica, 1 proz. Jodoform-, 1 proz. Chinin-, 1 proz. Arnikalösung negativ, mit 1 proz. Formalin und Heftpflaster leichte Rötung, 1 proz. Sublimatlösung stärkere Rötung. 18. II. Intracutane Injektion von 0,0005 Resorcin negativ, mit 0,005 deutlich erhabene rote Quaddel nach 24 Stunden. 27. II. Auf Veranlassung meines Chefs wird über der ersten mit Resorcin gereizten Hautstelle am Rücken ein Kantharidenpflaster gesetzt. 28. II. In die zweite und dritte mit Resorcin früher gereizte Hautpartie wird in die eine 0,5 resp. 0,1 ccm Blutserum dieses Kranken subcutan resp. intracutan, in die andere 0,5 resp. 0,1 ccm Kantharidenblasenserum subcutan resp. intracutan injiziert; gleichzeitig werden einer Kontrollperson 0,5 resp. 0,1 ccm Blut- und Blasenserum und physiologische Kochsalzlösung sub- und intracutan einverleibt. Nach einigen Stunden: bei beiden Pat. ist an Stelle des intracutan eingespritzten Blaseninhaltes eine deutliche Quaddel zu sehen; alle anderen Reaktionen negativ. 29. II. Quaddel sehr deutlich; bei der Kontrollperson viel stärker. 1. III. Quaddel nur bei der Kontrollperson noch sichtbar. 29. III. und 1. V. Auf 1 g Resorcin per os und percutane Reizung mit 1 proz. Resorcinlösung nach *Jadassohn* keine Reaktion (komplette Desensibilisierung).

Resümee: Angeborene cutane Idiosynkrasie gegen die Dioxybenzolgruppe (zweiwertige Phenole), vorzüglich gegen Resorcin, sowohl bei oraler, percutaner und intracutaner Zufuhr, keine Überempfindlichkeit gegen ein- und dreiwertige Phenole, dagegen eine mäßig starke Sublimat gegenüber. Ekzematöser Reaktionstypus auch durch orale Resorcinzufuhr hervorrufbar. Monatelang andauernde, komplette Desensibilisierung.

Überempfindlichkeit gegen Resorcin ist selten; *Ehrmann* fand unter vielen tausenden Fällen nur sechsmal Idiosynkrasie. *Kyrle* beschreibt eine tödliche Intoxikation. *Bloch* hat ein Resorcinekzem auf percutanem Wege erzeugt; unseres war auch auf *hämatogenem* Wege auslösbar. Auf 0,5 g per os sahen wir nur erythematöse und urticarielle Hautveränderungen, auf Gaben von 1 g trat aber eine ekzematöse Reaktion auf. Damit ist die Vermutung *Bloch*s, daß Konzentrationsverhältnisse dafür maßgebend sind, ob ein erythematöser oder ekzematöser Reaktionstypus auftritt, experimentell bestätigt. Das lehrt uns aber wieder, daß zumindest beim hämatogen entstandenen Ekzem der Gefäßapparat der Cutis ebenso idiosynkrasisch eingestellt ist wie der der Epidermis.

Zusammenfassung.

Epidermis und Cutis bilden eine funktionelle Einheit und ihr idiosynkrasischer Reaktionstypus (Ekzem, Erythem) ist eine Funktion der Stärke des jeweiligen Reizes. Stets ist aber bei der cutanen Idiosynkrasie der Gefäßapparat der Cutis mitbeteiligt.

Literatur.

Almkvist, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. 1922. — *Biberstein*, zitiert nach *Jadassohn*. — *Bloch*, Schweiz. med. Wochenschr. **26**. 1923. — *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**. 1924. (Dortselbst weitere Literatur.) — *Börner*, Med. Press. and Circ. **103**. 1917. — *Bruck* und *Hidaka*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **100**. — *Busson* und *Ogata*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 820. — *Buschke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**. 1921. — *Caiger*, Brit. med. journ. **1**. 1896. — *Dalimier*, Cpt. rend. de shebdom. des séances de l'acad. des sciences **164**. 1917. — *Dörr*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 937; Erg. d. Hyg. Bakt. usw. V. 1923. — *Dumas* und *Allen*, zitiert nach *Ehrmann*. — *Edlavitch*, Journ. of the Americ. med. assoc. **73**. 1919. — *Ehrmann*, Handbuch für Hautkrankheiten (Mracek). Bd. I. 1902. — *Ehrmann*, Wien. med. Wochenschr. **73**. 1923. — *Frei*, zitiert nach *Jadassohn*. — *Hoffert*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**. 1924. — *Heran* und *St. Girous*, Paris Méd. 1917. — *Jadassohn*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1680. — *Klausner*, Münch. med. Wochenschr. 1910; Dermatol. Wochenschr. **63**. 1916. — *Königstein*, Wien. dermatol. Ges., 17. XI. 1921. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**. 541. — *Lehner* und *Rajka*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**. 1924. — *Leontovitsch*, Monatsh. f. Dermatol. 1887, S. 588. — *Lewandowsky*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **48**. 1918. — *Lewin*, Dermatol. Wochenschr. **72**. 1921. — *Naegeli*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, S. 1291. — *Nicholson*, Lancet **1**. 1893. — *Nobl*, Wien. med. Wochenschr. 1923, S. 627. — *Mook*, Arch. of derm. and syph. **38**. 1920. — *O'Malley* und *Richey*, zitiert nach *Dörr*. — *O'Malley* und *de Wayne*, zitiert nach *Dörr*. — *Peter*, Dermatol. Zeitschr. **26**. 1918. — *Pick, E.*, Dermatol. Wochenschr. 1924, Heft 1; 1924, Heft 6. — *Porias*, Wien. dermatol. Ges., 10. VI. 1920. — *Praussnitz-Küstner*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I., Orig. **86**. 1921. — *Rajka*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. 1922. — *Saphier*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**. 1921. — *Schönhof*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 749. — *Stäubli*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2453. — *Stein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**. 1910. — *Ullmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 483. — *Ullmann*, Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **13**. 1924. — *Vallery-Radot*, Pasteur Bull. de la soc. de pathol. exot. **13**. 1920. — *Vörner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**. 1916. — *Volk*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **109**. — *Wolff-Eisner*, zitiert nach *Bloch*.

Zur Frage der Hautlokalisationen der Lymphogranulomatose.

Von

Dr. Ulrich Saalfeld, Berlin.

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin. — Abt. Direktor Prof. Dr. *L. Pick*.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 23. Juli 1924.)

Im Jahre 1898 hob *Sternberg* aus der Gruppe der Pseudoleukämie unter dem Titel „Eigenartige unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates" das Krankheitsbild heraus, das jetzt seinen Namen trägt (Lymphogranulomatosis *Paltauf-Sternberg*). 1906 beschrieb *Groß* als erster einen Fall von Lymphogranulomatose, bei dem sich Efflorescenzen der Haut zeigten, die histologisch vom typischen Bau der Lymphogranulomatose waren. Ziemlich gleichzeitig wurden in dem umfangreichen Sammelreferat von *Fabian* und in der Monographie von *Ziegler* die allgemeinen Grundzüge der Lymphogranulomatose festgelegt. Die zunehmende Zahl von Veröffentlichungen von Lymphogranulomatosefällen mit Hauterscheinungen hat bewirkt, daß nun auch das Bild der Hautlymphogranulomatose in seiner Klinik und Histologie sich zu einem typischen entwickelt hat.

Es handelt sich gewöhnlich um Individuen mittleren Alters (*Strandberg* beschreibt — allerdings unter Erwähnung der Ausnahme — einen 68jährigen Mann, *Bacher* einen 76jährigen) und in Übereinstimmung mit der Klinik der Hodgkinschen Krankheit überhaupt um einen, wenn auch nicht ausnahmslos, mehr oder weniger schleichenden Verlauf. Wir sehen Fälle, die sich über Jahre bis Jahrzehnte hinaus erstrecken (*Arndt, Mariani*, Fall 5), andererseits solche, die binnen Monaten bis wenigen Jahren zum Exitus führen. Das letztere, etwa eine Dauer von 1—4 Jahren, ist das bei weitem häufigste (*Bloch, Yamasaki-Pick, Mariani*, Fall 4. *Bacher*, Fall 1 und 3 u. a.). Eine notorische Heilung ist bisher nie beobachtet worden.

Wir kennen zwei Typen des Beginns der Hautlymphogranulomatose. Der erste: Drüsenschwellung, danach Auftreten von Hauterscheinungen spezifischer und unspezifischer Natur (*Groß, Hecht*, Fall 1 und 2; *Königstein*, Fall 1; *Nobl, Kren*, Fall 1; *Ullmann, Bacher*, Fall 1 und 3); der zweite: zunächst Auftreten von Hauterscheinungen mit nachfolgender Drüsenschwellung (*Arndt, Dösseker, Breitkopf, Hoffmann, Bacher*, Fall 2 — hier wie bei *Dösseker* steht die Drüsenschwellung überhaupt mehr im Hintergrund).

Bei Auftreten von Hautveränderungen *vor* Einsetzen der Drüsenschwellung sind nur unspezifische Hauterscheinungen — Pruritus, prurigoartige Exantheme, urtikarielle und hämorrhagische (selten) Exantheme, Erythrodermien — beobachtet worden, aber meines Wissens nie Granulomknoten der Haut ohne nachweisbare Schwellung

der oberflächlichen Drüsen. Ob nicht auch bei den unspezifischen Hauterscheinungen, die man als Toxicodermien auffaßt, eine diese erst auslösende Beteiligung der inneren retroperitonealen, bronchialen usw. Drüsen notwendig ist, möchte ich in der Schwebe lassen. Denn in diesem Anfangsstadium kommen ja die Fälle nicht zur anatomischen Untersuchung. Andererseits könnten vielleicht die Sektionen nicht einmal sicher Aufschluß geben. Denn ein Fall mit unerklärtem Pruritus, Prurigo oder sonstigen diesbezüglichen Hauterscheinungen ohne innere und äußere Drüsenveränderungen, der aus interkurrenten Gründen zur Sektion gekommen ist, könnte sich zu einer richtigen Lymphogranulomatose entwickeln, während umgekehrt ein Fall mit unspezifischen Hauterscheinungen und Lymphogranulomatose der Drüsen mit Sicherheit weder für noch gegen die erste Ansicht sprechen würde. Wenn man von dem *Dösseker*schen, in jeder Hinsicht atypischen Falle absieht, so finden wir die spezifisch gebauten Hautgranulome nur bei Mitbeteiligung der örtlichen Lymphdrüsen, dagegen unspezifische Erscheinungen auch ohne Ergriffensein des regionären Lymphapparates, wobei wir, wie gesagt, ein Befallensein innerer Drüsen supponieren können oder nicht. Es liegt danach nahe, anzunehmen, daß bei den spezifischen Hauterscheinungen die Verbreitung des Virus oder der Anreiz zur Granulombildung von der Lymphbahn aus erfolgt, bei den unspezifischen dagegen die Verbreitung der Toxine oder des abgeschwächten Virus auf dem Blutwege. Solche Unterschiede in der Verbreitung des Virus sehen wir ja bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. der Tuberkulose, auch. Ich möchte an dieser Stelle vorschlagen, statt der etwas weitläufigen Bezeichnung unspezifische Hautefflorescenzen der Lymphogranulomatose das Wort „*Lymphogranulide*“ zu verwenden, wobei die Frage, ob es sich um Toxicodermien oder abgeschwächte Viruswirkung (*Dösseker*) handelt, offengelassen wird.

Der Beginn der Erkrankung ist in der Mehrzahl der Hautfälle (*Groß*, *Hecht*, 2 Fälle; *E. Hoffmann*, *Königstein*, Fall 1; *Bacher*, Fall 3; *Yamasaki-Pick*, *Kreibich*, *Neumann*) eine Drüsenschwellung am Halse (hierbei sind die Fälle mit Schwellung der Supraclaviculardrüsen nicht aufgezählt). Nach Beginn der Erkrankung an einer Drüsengruppe wird sowohl das Fortschreiten der Erkrankung einseitig mit späterem Übergreifen auf die Drüsen der anderen Körperseite als auch das sofortige Übergreifen auf die andere Seite beobachtet. Die spezifischen Hautefflorescenzen treten gewöhnlich auf der Brust auf, doch werden sie — allerdings selten — auch an anderen Stellen des Stammes und an den Extremitäten beobachtet. Sie stehen sowohl isoliert wie auch gruppiert. Durch schnelles Aufschießen neuer Efflorescenzen können sich aus den isolierten Efflorescenzen gruppierte Herde bilden. Die Einzelefflorescenz ist erbsen- bis reichlich pflaumengroß; sie prominiert halbkugelig über der normalen Haut; bisweilen ist sie von einem roten Hof umgeben. Ihre eigene Farbe ist rot bis tief dunkelbraunrot. Abheilung unter Pigmentation ist beobachtet worden. Bisweilen zeigen die Knoten, die sonst eine ziemlich feste Konsistenz haben, Neigung zur Sekretion und Aufbrechen. Außer diesen Efflorescenzen finden wir noch plattenartige harte flächenhafte Infiltrationen in der Haut, die aber auf das Niveau und die Farbe keinen

Einfluß haben. Wie bei allen Formen der Lymphogranulomatose sehen wir Remissionen, die sich auch auf Drüsen- und Hautstatus erstrecken (*Arndt*, *Bruusgaard*, *Hecht*, Fall 1; *Hoffmann*).

Was nun die Differentialdiagnose der Hautlymphogranulomatose betrifft, so kann ich auf die Arbeiten *Zieglers* und *Dösseker*s verweisen, die sich unter Berücksichtigung der Mycosis fungoides, des Sarkoid *Boeckh*, der Leukämie und Pseudoleukämie aufs eingehendste mit der klinischen und histologischen Seite befaßt haben.

Im allgemeinen repräsentieren, wie schon hervorgehoben, die spezifischen Lokalisationen in der Haut einen bestimmten Typus. Aber es können eigenartige und auffällige Abweichungen vorkommen. Eine Beobachtung aus dem Material *L. Picks*, über die ich im folgenden berichte, bringt dafür den Beweis. Der Fall zeigt bei typischem histologischen Befund weitgehende klinische Atypie; er verläuft unter dem Bilde eines malignen schwer destruierenden Tumors. Ein zweiter Fall, den ich bei dieser Gelegenheit anschließe, entsprach zwar an sich dem Typus, hatte aber Hauterscheinungen von ganz besonderer Größe und Ausdehnung und dient in seiner gewöhnlichen Erscheinungsform den Abweichungen des ersten Falles als willkommene Folie.

Fall 1. B., 52 jähriger Händler. Familienanamnese o. B. Ehefrau an Lupus gestorben, Patient selbst immer gesund gewesen. Keine venerische Infektion in der Anamnese. Kein Potatorium. Aufnahme 19. IV. 1922 (II. äußere Abteilung Prof. Dr. *Katzenstein*; die klinischen Daten wurden uns dankenswerterweise zur Verfügung gestellt). Vor etwa 1 Jahre kleine Knötchen unter dem linken Arm, die sehr stark schmerzten, sobald Patient ins Bett kam. Die Knoten verschwanden angeblich spontan, erschienen aber wieder und wurden immer stärker. Auch auf der linken Brustseite erschienen jetzt Knoten, die immer mehr zunahmen und auch schmerzten, besonders in der Kälte. Im Dezember brachen die Knoten unter der Achsel und auf der Brust auf, es entleerte sich Eiter, die Schmerzen ließen nach. Es bildeten sich in der Peripherie immer neue Knoten. Angeblich kein Gewichtsverlust. Krankenhausaufnahme.

Status: Mittlerer Ernährungszustand, die sichtbaren Schleimhäute gut durchblutet. Keine Ödeme oder Exantheme. Puls 120, regelmäßig, etwas weich. Temperatur 38,5°. Zunge rot, feucht; Herz, Lunge o. B. Brust: Die linke Brustseite von der Clavicula bis etwa 3 Finger oberhalb der Brustwarze stark geschwollen. Die Geschwulst reicht bis zur vorderen Achsellinie. Auf der Höhe der Geschwulst 4 teilweise talergroße tiefe Geschwüre, eitrig belegt. An der unteren Grenze der geschwollenen Partie ein etwa taubeneigroßer, noch nicht zerfallener Knoten. Die ganze Achselhöhle geschwürig zerfallen, der linke Arm im oberen Teile geschwollen. Die Drüsen unter der Mandibula beiderseits stark geschwollen, ebenso die tiefen Halsdrüsen und die Occipitaldrüsen beiderseits. Die Haut darüber verschieblich. Leib überall weich, nirgends druckempfindlich. Leistendrüsen beiderseits hart, nicht druckschmerzhaft. Neurologisch o. B. Alb. —. Sacch. —. WaR. negativ. Diagnose: Ulcerierte, wohl bösartige Geschwulst (Sarkom?). Therapie: Rivanolverbände.

27. IV. und 12. V. Probeexcisionen. Diagnose (Prof. Dr. *L. Pick*): Lymphogranulomatose.

25. V. Die Ulcerationen schreiten langsam fort. Jodoformverband jeden zweiten Tag. 26. V. Jeden vierten Tag 0,3 Neosalvarsan. Patient erhielt im ganzen 7 Injektionen, von der vierten ab mit großen unregelmäßigen Zwischenräumen. 2. VI. Blutstatus: Hämoglobin 65%. Erythrocyten 4 500 000; Leuko-

cyten 8200. Große Mononucl. 1%, kleine Lymphocyten 2%, große Lymphocyten 4%, Eosinophile 9%, Basophile 1%, Neutrophile 83%. 15. VI. Allgemeinbefinden des Patienten verschlechtert, der Tumor zerfällt unter der Wirkung einiger Röntgenbestrahlungen noch schneller als früher. Der Blutstatus verschiebt sich zugunsten der Eosinophilen. 30. VI. Patient fühlt sich wieder etwas wohler. Die Anschwellungen bedeutend zurückgegangen. Tumor bedeutend kleiner. Die Sekretion

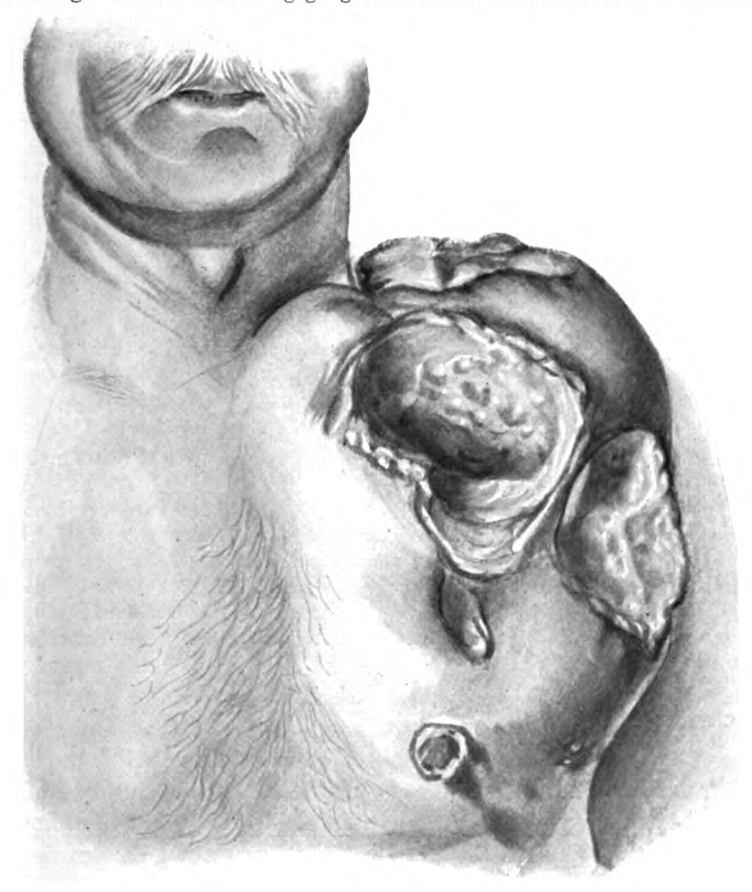


Abb. 1.

hat nachgelassen. 10. VII. Die Besserung im Allgemeinbefinden hat nicht angehalten. Der Tumor zerfällt, der Defekt am Thorax wird wieder größer. Patient verfällt langsam. 20. VII. Große Schmerzen. Der Plexus brachialis und die Gefäße liegen frei. 30. VII. Der Tumor zerfällt immer mehr, die Halslymphdrüsen beiderseits schwellen wieder stärker an. Sonst keine besonderen Drüsenschwellungen. Morphium. 20. VIII. Der Defekt nimmt jetzt fast die ganze linke Brustseite ein und reicht bis tief in die Achselhöhle. Auf erhabenem rotem Grunde breitet sich eine kolossale tiefe Geschwürsfläche aus mit graugrünlichem schmierig zerfallenden Belag, die die ganze Brustmuskulatur durchsetzt und bis auf den knöchernen Thorax reicht. Starke Schmerzen. 23. VIII. Exitus.

Die Temperatur zeigte häufig leichte Zacken, selten über 38°. Bestrahlungen vom 26. V. bis 3. VI. 5 mal je $^3/_4$ H.E.D. 5 mm Aluminiumfilter, verschiedene Felder; nur die Randpartien des Tumors konnten bestrahlt werden, dann wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes und im besonderen wegen schlechten Vertragens der Bestrahlung von weiterer Röntgenbestrahlung abgesehen.

Sektion (Prof. Dr. *L. Pick*). Sektionsdiagnose: Lymphogranulomatose (Hodgkinsche Krankheit) mit Befallensein der Halslymphdrüsen beiderseits, der Achseldrüsen beiderseits, der Bifurkations- und Hilusdrüsen und der Lymphdrüsen am Perikard. Schwere tiefgehende Ulceration der linken Brustseite unter teilweiser Arrosion des knöchernen Thorax. Hyperämie und Ödem beider Lungen. Stauung und Verfettung der Leber. Decubitalgeschwür des Oesophagus in Höhe des Larynx.

Auszug aus dem Protokoll: Der Herzbeutel ist flächenhaft mit den Pleuren verwachsen; an der Oberfläche des Perikards gallertartige Atrophie des Fettgewebes. Zwischen Perikard und Zwerchfell, desgleichen an der oberen Umschlagstelle des Perikards, sieht man etwa hasel- bis walnußgroße Lymphdrüsen von der gleichen Beschaffenheit wie die Halsdrüsen. Am Halse, besonders links, zahlreiche derbe große Drüsenpakete von glasig weißlichem Durchschnitt, Bifurkationsdrüsen anthrakotisch, vergrößert, auf Schnitt teilweise von grauglasigen Massen durchsetzt. Hilusdrüsen wie Bifurkationsdrüsen. Milz von gewöhnlicher Größe. Oberfläche glatt, schlaffe Konsistenz, Schnittfläche fleischrot, deutliche Trabekelzeichnung. Keine Knoten.

Mikroskopisch: 1. *Drüsenknoten* vom Hals: Granulationsgewebe, das vielfach große ein- oder mehrkernige Zellen vom *Sternberg*schen Typus enthält. Kaum nennenswerte Anhäufungen eosinophiler Zellen.

2. Milz: Bakterienhäufchen in der Pulpa, anscheinend Kokkenhaufen. Keine Granulomherde.

3. Auch der histologische Befund der *Haut* ergibt eine typische Lymphogranulomatose. In der granulierenden Masse fehlen Reste von Talg- und Schweißdrüsen, aber Horncysten (*Arndt*) sind vorhanden. Das elastische Gewebe ist in dem Infiltrat zerstört, auch in der Gefäßwand nicht deutlich. Zahlreiche Plasmazellen, wenig Eosinophile, im übrigen der typische Aufbau der Lymphogranulomatose mit Sternbergschen Riesenzellen. Auf den histologischen Befund wird weiter unten noch einzugehen sein.

Aus voller Gesundheit heraus erkrankt ein Mann etwas vorgerückten Alters mit Drüsenschwellung am Halse, der Hauttumorbildung folgt. Im Laufe eines Jahres werden die Erscheinungen so schwere, daß Krankenhausaufnahme erforderlich wird. Unter ständiger Verschlechterung, wenn auch, wie häufig, nicht ohne Remission, kommt Patient nach weiteren 4 Monaten zum Exitus. Was den Fall klinisch so bemerkenswert macht, ist der Verlauf einer histologisch typischen Lymphogranulomatose unter dem Bilde eines malignen Tumors, am ehesten eines ulcerierten Sarkoms. Aus mehreren zunächst kleinen exulcerierten, später konfluierten Tumoren entwickelt sich eine die ganze Brustseite und Achselgegend einnehmende tiefe, sogar die Knochen arrodierende schmierig zerfallende enorme Wundfläche. Sicherlich stellt die hier beschriebene Form der Hautlymphogranulomatose ein Bild dar, das von der bisherigen klinischen Erfahrung bei typischem histologischen Befunde völlig abweicht.

Fall 2. Frau S., 34jährige Zimmermannsfrau (1908).

Anamnese: Als Kind Masern, sonst stets gesund. Vater an Lungenbluten gestorben, Mutter und Geschwister gesund. Seit April d. J. schmerzhafte Schwel-

lung an der l. Halsseite. Vor 8 Wochen Schwellung in der linken Achselhöhle, einige Tage später an der rechten Achselhöhle, während die Schwellung am Halse größer wurde. Vor 3 Wochen auch Schwellung an der rechten Halsseite. Mit der Schwellung in der linken Achselhöhle setzte Schwellung der linken Brust, ferner auch Hautjucken an Stellen, wo „geschwollene Drüsen" waren, sowie auf der vorderen Brustseite ein. Pat. will seit Ostern ca. 20 Pfund abgenommen haben, Appetit schlecht, Stuhlgang regelmäßig. Mann der Patientin hatte vor 5 Jahren Lues. Pat. hat von der Infektion an sich selbst nichts bemerkt; 2 Partus, 0 Abortus.

Status: Mittelkräftig, etwas blaß, innere Organe o. B. An der linken Halsseite eine deutliche Schwellung, die sich aus erbsen- bis walnußgroßen, harten, auf der Unterlage verschieblichen Drüsen zusammensetzt. Die Haut über den Drüsen beweglich. Drüsenpakete von Hühnereigröße in beiden Achselhöhlen. Im unteren äußeren Quadranten der linken Mamma eine hühnereigroße Schwellung, von der sich jedoch nicht sicher sagen läßt, ob sie von gleicher Beschaffenheit wie die anderen ist. An der vorderen Brustseite in der Haut versprengt viele linsen- bis erbsengroße härtere Knötchen; unter der Haut mehrere erbsengroße bewegliche Knoten (Lymphdrüsen?). Cubital- und Inguinalgegend o. B., Milz fühlbar, Urin frei. Therapie: Jodkali. 7. XI. Blutbild: Rote Blutkörperchen 4,3 Millionen, weiße ca. 15 000. Polymorphkernige 84%, Lymphocyten 15%, Eosinophile 1%. 12. XI. Wegen Kopfschmerzen Jodkali ausgesetzt. Statt dessen Sol. Fowleri. Augenhintergrund normal. Gewichtszunahme $^1/_2$ Pfund. Milz fühlbar. 17. XI. Die Menge der Halsdrüsen hat zugenommen, auch unterhalb des linken Schlüsselbeines wie über dem Manubrium sterni finden sich jetzt kirschgroße Drüsen, die auf der Unterlage verschieblich sind und über denen sich die Haut bewegen läßt. Infolge Kompression der Venen durch die Drüsenpakete besteht an der linken Halsseite sowie im oberen Teil der Brust ausgedehntes Ödem der Haut. Außer Husten keine Beschwerden. Probeexcision eines linsengroßen, schwach rotgefärbten Hauttumors, neben der rechten Brustdrüse; ferner Excision eines kirschgroßen Knotens (Lymphdrüse?), über der linken Brustwarze. Auf dem Durchschnitt zeigt sich gelbliches, jedoch nicht verkästes Gewebe, etwa von der Konsistenz des Fettes. Histologische Diagnose (Prof. Dr. *L. Pick*): *Lymphogranulomatose*. 22. XI. Cutane Tuberkulinreaktion negativ. 28. XI. Röntgenbehandlung. Pat. sieht gut aus, hat in 14 Tagen 4 Pfund zugenommen, jedoch vergrößern sich die Drüsen an Hals und Brust und nehmen an Zahl zu. Auch die Hauttumoren, besonders in der Umgebung der linken Brustdrüse, werden zahlreicher. 5. XII. Excisionswunden gut vernarbt. Röntgen bis jetzt ohne Einfluß. As. weiter. An der rechten Halsseite wachsen die Tumoren schnell, auch entstehen immer wieder neue, ebenso an der linken Halsseite sowie auf der Brust, wo die linsengroßen Tumoren in kurzer Zeit Kirschgröße und mehr erreichen. Allgemeinbefinden gut. 12. XII. Probeexcision eines Tumorstückchens aus der linken Mamma. Histologisch: Lymphogranulomatose. 21. XII. Diffus über die Brust verstreut, im wesentlichen die mittleren Teile einnehmend, eine Anzahl dunkler bis hellroter halbkugeliger prominierender Knötchen bis Bohnen-, teilweise auch bis Kirschengröße. Außerdem die den Excisionen entsprechenden frischen Narben; hierzu kommen einige im Niveau der Haut befindliche Knötchen von deren Farbe. Drüsenschwellung am Hals, besonders links im Trigonum omoclaviculare, sowie in der linken Achsel, rechts an den entsprechenden Stellen weniger stark ausgeprägt. 28. I. 09. Die Efflorescenzen haben an Zahl und Größe zugenommen. Ihr Gebiet hat sich konzentrisch fortschreitend erweitert. Sie sind stellenweise konfluiert und aufgebrochen. 23. III. Nach Lokalisation, Größe und Zahl erhebliche Zunahme der Efflorescenzen. Am Halse hat sich, einem Halsband vergleichbar, eine Efflorescenzenreihe entwickelt, in der ein Tumor durch seine

Größe besonders auffällt. Die Tumoren haben eine mehr sattrote Farbe angenommen. Außerdem sieht man eine Anzahl blaßblauer, im Niveau der Haut gelegener Efflorescenzen. Die linke Mamma hängt tiefer herab als die rechte, fühlt sich derb, prall und höckerig an, von knotigen Paketen durchsetzt. Die Drüsenschwellung an den angegebenen Stellen hat zugenommen und auf das Gebiet im Bereich der Ohren übergegriffen. Der Schulterkontur ist dadurch völlig verwischt, die Tumoren im Schultergebiet reichen bis zur Spina scapulae. Das Gesicht hat eine plumpe Form bekommen. Im Laufe des Sommers traten noch zweimal Remissionen auf, die sowohl den Hautbefund als auch die Drüsenschwellung betrafen. 28. XI. Plötzlich Auftreten von roten, wenig erhabenen stark begrenzten Stellen an beiden Armen. Schmerzen in den Armen; der linke Handrücken ödematös geschwollen. Die Erscheinungen an den Armen gingen im Verlauf einer Woche zurück. Zu gleicher Zeit setzte mit hohem Fieber eine linksseitige exsudative Pleuritis ein. Am 25. XI. trat Röte und Ödem am linken Arm ein, am 28. am rechten Oberschenkel. Unter ständigem Fieber, das zeitweilig etwas nachließ, dann aber wieder anstieg, kam Pat. unter dauernd schlechter werdendem Allgemeinbefinden am 11. XII. zum Exitus.

Obduktionsbefund (Prof. Dr. *L. Pick*): Harte lymphogranulomatöse Tumoren der Lymphdrüsen am Unterkiefer, Hals, Nacken, in beiden Achseldrüsen, an beiden Thoraxseiten. Lymphogranulomatöse Tumoren der linken Mamma. Lymphogranulomknoten der linken Lunge. Zahlreiche, zum Teil ulcerierte lymphogranulomatöse *Haut*tumoren am Halse, an beiden Mammae, am vorderen Thorax. Multiple Lymphogranulomatoseknoten in den Muskeln am Halse, Nacken, an Schultern, vorderer Brustseite. Ödem der linken Mamma, schwächeres der rechten. Kompression der linken Vena subclavia und axillaris mit Thrombosen und starkem Ödem des Armes. Kompression der rechten Vena brachialis mit Ödem des Vorderarmes. Lymphogranulomatöse Lymphdrüsentumoren subpleural und retroperitoneal. Serofibrinöse linksseitige Pleuritis und seröse rechtsseitig. Kompressionsatelektase der linken Lunge und lymphogranulomatöse Tumoren im Oberlappen; Tumoren der beiderseitigen Bronchialdrüsen. Dilatation des Ductus thorac. Bronchitis. Leichter Milztumor, Stauungsnieren. Gastroenteritis chron. Fettige Muskatnußleber, Cholelithiasis, Steine im Ductus cysticus. Empyem der Gallenblase. Tumoren an der Unterfläche des linken Großhirns. Pachymeningitis haemorrh. int.

Histologisch kamen eine große Anzahl Stücke von verschiedenen Hautstellen, zahlreiche Lymphdrüsen, auch Bronchialdrüsen, Muskelknoten und von inneren Organen Leber, Milz, Niere zur Untersuchung. Die inneren Organe zeigten keine speziellen Beziehungen zur Lymphogranulomatose. Es konnten nur die bereits makroskopisch mitgeteilten Befunde histologisch bestätigt werden.

Zum Blutbefund ist nachzutragen: 28. IV. Leukocyten 30 000, Polymorphkernige 81%, Erythrocyten 4 200 000. 10. VI. Hämoglobin 57%, Leukocyten 12 000, Polymorphkernige 84%, Lymphocyten 13,7%, Eosinophile 1,7%, Erythrocyten 4,5 Millionen.

Beim ersten Fall wird nur einmal ein vollständiger Blutstatus berichtet: er zeigt absolute und relative Polynucleose sowie Eosinophilie; ein zweites Mal wird lediglich Zunahme der Eosinophilen vermerkt. Im zweiten Fall ergab der Blutbefund ebenfalls eine absolute und relative, allerdings nur mäßige polymorphkernige Leukocytose. Doch ist dieser Befund, wenn er auch vielleicht der Mehrzahl der Fälle entspricht, nicht ausschlaggebend, denn $^1/_5$ aller Fälle zeigt normalen Blutbefund (*Ziegler*) und auch Leukopenie wird in einem gewissen Prozentsatz beobachtet. So erklärte *Rusch*, als *Kren* bei Vorstellung eines Falles von Lymphogranulomatose auf die Polynucleose als das typische Blutbild hinwies, geradezu die Inkonstanz des Blutbildes für typisch, eine Ansicht, der sich *Groß* anschloß.

Histologisch bot der zweite Fall mit dem ersten weitgehende Übereinstimmung, wie überhaupt beide mit verhältnismäßig geringen Abweichungen den typischen Bau des lymphogranulomatösen Gewebes zeigen. An den Hautknoten des zweiten Falles zeigte sich das Epithel, soweit es vorhanden war, unverändert. Talgdrüsen waren auch vielfach vorhanden, auch die Schweißdrüsen waren intakt. Das lymphogranulomatöse Infiltrat nahm, wenig scharf abgegrenzt, die tieferen Cutisschichten ein, stellenweise von einer normalen Schicht, die allerdings etwas schollig erscheint und etwas vermehrte Kerne enthält, überdeckt. In anderen Präparaten hingegen bestand schärfere Absetzung des Infiltrates. Letzteres zeigt wechselnde Dichte. Es besteht aus einem Granulationsgewebe mit Lymphocyten, Fibroblasten, etwas größeren Zellen, die Kerne evtl. mit 2 Nucleolen enthalten, großen blassen Zellen und Sternbergschen Riesenzellen; Mitosen waren deutlich. Dieser Befund ist konstant, wechselnd dagegen der Gehalt an eosinophilen Zellen. Während manche Schnitte mit Eosinophilen überschwemmt sind, findet sich in einem Knoten aus dem unteren Abschnitt der Wange der Gehalt an Eosinophilen lokal wechselnd und in weiteren Hautschnitten typisches Granulationsgewebe mit nur wenig Eosinophilen.

Unter den Schnitten des lymphogranulomatösen Gewebes der Lymphknoten enthalten manche auffallend wenig Eosinophile, manche reichlicher.

Auch lymphogranulomatöse Muskelknoten, in der Literatur verhältnismäßig selten, wurden festgestellt. Das Muskelgewebe selbst ist an manchen Stellen sehr zellreich und geht dann vielfach in das spezifische Granulationsgewebe über; an anderen Stellen sind die Grenzen des letzteren ausgeprägter. In den meisten Präparaten befinden sich hier nur wenige Eosinophile, doch kommen diese gelegentlich auch in größerer Zahl vor. Neben Granulomgewebe von ausgesprochen polymorphzelliger Zusammensetzung findet sich auch solches, bei dem die Zellpolymorphie weniger ausgesprochen ist, Riesenzellen fehlen und das Gewebe unspezifischer erscheint.

Über die Therapie mit dem bisweilen sehr brauchbaren Arsen und Jod möchte ich sagen, daß ihre Wirksamkeit insbesondere auch auf die Hautlokalisationen sich von Fall zu Fall entscheidet. Möglicherweise bietet die Röntgentherapie in ihrer modernen, auf Tiefenwirkung berechneten Ausgestaltung auch hierbei Zukunftsaussichten (*Chaoul* und *Max Cohn*). Doch liegt zur Abgabe eines objektiven Werturteils hierüber nicht genügend zahlreiches und entsprechend lange beobachtetes Material vor. Auch mahnen neuere Arbeiten (*Kanzow, Weiß*) wieder mehr zur Skepsis.

Der Frage, ob und inwieweit gesetzmäßige Zusammenhänge oder Kombinationen bei Lymphogranulomatose der Haut mit solcher bestimmter Organe bestehen, konnte noch nicht nähergetreten werden, da der verhältnismäßig großen Zahl von klinischen Veröffentlichungen nur wenige Fälle mit Sektionsergebnissen gegenüberstehen.

Es wurden 3 Meerschweinchen mit Lymphdrüsenstücken (aus der rechten Achselhöhle [2. Fall]) subcutan geimpft; ein 4. ebenso mit Tumor aus der Lunge. 2 von den ersten 3 gingen ein. Der Sektionsbefund war bei beiden, was den Tumor anbelangte, absolut negativ; die Stücke waren reaktionslos eingeheilt; das eine Tier zeigte sonst keinen Befund, das andere war an eitriger Peritonitis und Perikarditis nach 4 Wochen verendet. Die beiden übrigen zeigten bei der Kontrolle am 7. I. keine Drüsenschwellung, keinen Knoten an der Impfstelle. Sektion der beiden Tiere am 1. II.: eingeimpfte Tumormassen verschwunden; nirgends Drüsenschwellung. Auch sämtliche übrigen Organe o. B.

(Aus der Seuchenabteilung [Leiter: Prof. Dr. *A. Schnabel*] des Institutes für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ und der Dermatologischen Abteilung [dir. Arzt: Prof. Dr. *Wechselmann*] des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses. Berlin.)

Der Wert der Kulturmethode für die Klinik der männlichen Gonorrhoe.

Von

Dr. **Alfred Cohn** und Dr. **Fritz Simon**,
Assistenzarzt der Dermatologischen Abteilung.

(Eingegangen am 26. August 1924.)

Für den Nachweis von Gonokokken kommt außer der mikroskopischen Untersuchung der Sekrete noch die Kulturmethode in Betracht. Wenn sich zeigen ließe, daß diese imstande wäre, Gonokokken (Gc.) in einem weit höheren Prozentsatz der Fälle, als dies mit andern Methoden möglich ist, nachzuweisen, so hätte sie ihre Berechtigung erwiesen, und ihre Heranziehung müßte zumindest bei der Beurteilung der Heilung gefordert werden. Andernfalls wäre dem Kulturverfahren, wenn es in einem Teil der Fälle ebenfalls im Stiche ließe bzw. sich der gewöhnlichen mikroskopischen Untersuchung nur gleichwertig oder gar unterlegen zeigen sollte, nur ein bedingter Wert beizumessen. Immerhin würden aus dem Vergleich der Kulturergebnisse bei den verschiedenartigen Krankheitszuständen gewichtige Schlüsse auf Diagnose und Prognose zu ziehen sein.

In der Literatur der letzten Jahre, findet man nur wenige Arbeiten, welche sich mit unserem Thema in Zusammenhang bringen lassen. Soweit die Autoren genauere Angaben machen, werden diese unten bei der Besprechung unserer Ergebnisse zum Vergleich herangezogen werden. Allerdings ist ein exakter Vergleich trotz allem oft nicht möglich, weil selbst Bezeichnungen wie „akut“, „frisch“, „chronisch“ für viele Zwecke noch zu ungenau sind. Wir machen daher im folgenden möglichst eingehende Angaben, um einen festen Grund für weitere Untersuchungen zu legen.

Vorwiegend ist die Kulturmethode zur Feststellung der *Heilung* angewandt worden. Besonders französische Autoren, deren Arbeiten uns leider im Original nicht zugänglich waren, haben sich mit dieser Frage beschäftigt. Natürlich wurden in der Hauptsache chronische Fälle untersucht und demnach weniger aus dem Harnröhrensekret, das zudem in den meisten Fällen nicht mehr bestand, als vielmehr aus den Exprimaten der drüsigen Anhänge als den mutmaßlichen Schlupfwinkeln der Krankheitserreger Kulturen angelegt.

So befürwortet *J. Janet* beim chronischen Gc.-Träger, bei dem sich der Gc. lange Zeit in der Harnröhre aufhält, die Gc.-Kultur aus dem Sperma, desgleichen *Barbellion, Maille, Lebreton, Noguès* und *Durupt* und *Brunet*. Von amerikanischer Seite liegt eine vergleichende Studie von *G. W. Hartman* über Ausstrich, Kultur und Komplementfixation bei Gon. vor.

Eingehend beschäftigten sich in Deutschland *Delbanco* und *Lorentz* mit unserem Thema. Ihre Arbeiten reichen bis 1919 zurück. Untersucht wurden akute Fälle und solche, die am Ende der Behandlung standen, ferner wurden die Fragen nach Heilung und dem Zusammenhang kleinerer oder größerer Beschwerden mit einer früheren Gon. mittels der Kultur zu klären unternommen.

Die Frage nach dem Wert des Kulturverfahrens hängt unzweifelhaft aufs innigste mit der Wahl des Nährbodens und der Technik zusammen. Leider enthalten die von uns benutzten Referate der Arbeiten der zitierten französischen Autoren keine Angaben darüber, so daß hierin ein Vergleich ihrer Resultate mit denen der anderen Forscher und unseren eigenen nicht möglich ist. Als Nährboden wurde bisher (ins einzelne gehende Angaben sollen hier nicht gemacht werden) vorzugsweise Agar, seltener Bouillon in Verbindung mit Ascites, mit den Extrakten von Hoden, Samenblasen und anderen Organen, mit Urin, mit Stärke, Traubenzucker, Tragant und Ei, endlich mit Blut, Serum und Citratplasma benutzt. Als Stoff, der das Wachstum der Gc. fördert, verwandte *Lorentz* Milchsäure; ferner wurden von einzelnen Autoren (*Cook* und *Stafford, Erickson* und *Albert, Torrey* und *Buckell*) den Nährböden Farbstoffe zur Hemmung der Begleitbakterien beigegeben. Als optimale Wasserstoffionenkonzentration wird 7,4 angegeben. Auf einen gewissen Feuchtigkeitsgrad wird besonderer Wert gelegt, ebenso auf gleichmäßige Brutschranktemperatur von 37°. Eine Herabsetzung der Sauerstoffspannung ist, um ein möglichst üppiges Gc.-Wachstum herbeizuführen, nicht erforderlich.

Als Impfmaterial wurde im allgemeinen frischer Eiter benutzt; die französischen Autoren verwandten unter anderem auch Ejaculat; *Lorentz* verimpfte außer Eiter das Sediment des Morgen- bzw. Ersturins, das oft noch 24 Stunden in der Feuchtkammer angereichert worden war; *Hartman* endlich Prostata- und Samenblasensekret und ebenfalls Harnröhrenausfluß.

Wir haben für unsere Kulturen den von *W. Levinthal* zur Züchtung der Influenzabacillen empfohlenen *Kochblutagar* benutzt: 2proz. Nähragar, dem defibriniertes Pferde- oder Menschenblut beigesetzt wird, worauf das Gemisch für eine bestimmte Zeit im Dampftopf gekocht wird. Der filtrierte Agar ist völlig klar und farblos; $p_H = 7{,}3 - 7{,}5$. Das Wachstum der Gc. auf diesem Nährboden wurde von *B. Galli-Valerio* und *M. Bornand* zuerst festgestellt. Dem einen von uns (*A. Cohn*) hat er sich während 2jähriger experimenteller Arbeiten mit Gc. im „Robert Koch"-Institut aufs glänzendste bewährt. Die einzelnen Kolonien sehen klar und durchscheinend aus, sind leicht gewölbt und zeigen mitunter in der Mitte eine kleine Delle. Während die Gc. auf den Platten jeden 2. bis 3. Tag überimpft werden müssen, damit sie am Leben bleiben, halten sie sich auf Schrägagar bis zu 6 Tagen. Die Identifizierung der fraglichen Kolonien geschah teils durch Agglutination mit einem selbst hergestellten Immunserum, teils auf chemischem Wege durch Vergärung mit Dextrose. Die zu prüfenden Platten wurden einmal nach 24 Stunden, ein zweites Mal nach 48 Stunden durchmustert. Aus dem Gemisch der zahlreichen Kolonien wurden die verdächtigen abgestochen und weiterverimpft. Die Abnahme des Sekrets und die Beimpfung der Platte erfolgte teils im Institut, teils auf der nahegelegenen Krankenabteilung entweder durch Abimpfung des Urethralsekrets mit der Öse oder durch direktes Auffangen des Prostataexprimats auf dem Nährboden oder endlich durch Ausstreichen des Urin-

sediments bzw. der Urinfäden auf die Platte. Da der Nährboden für Luftkeime außerordentlich empfindlich ist, war peinlich steriles Arbeiten nötig.

Zu Anfang unserer Untersuchungen legte der eine von uns (*Simon*) frühmorgens vor dem ersten Urinlassen des Patienten ein „Orientierungs-Präparat“ an, das mit Methylenblau gefärbt wurde, während der andere (*Cohn*) nach Ausstreichen des Sekrets zur Züchtung ein Grampräparat mit dem Rest des Materials anfertigte. In einer Reihe von Fällen wurde auch kurz vor der Abnahme ein drittes Präparat als Kontrolle mit Methylenblau gefärbt. Späterhin beschränkten wir uns auf zwei Präparate, von denen das eine kurz vor Anlegung der Kultur mit Methylenblau, und das andere mit demselben Ösenmaterial, das zur Beimpfung diente, angefertigt und nach *Gram* gefärbt wurde.

Wir gingen ursprünglich davon aus, festzustellen, ob der Kultur zum Nachweis der Heilung eine ausschlaggebende Bedeutung zuzuerkennen sei. Im Laufe der Untersuchungen verschob sich jedoch unsere Problemstellung. Das lag nicht zum wenigsten an der Art unseres klinischen Materials. Die Abteilung war in der Zeit, in die unsere Versuche fielen (September 1923 bis Februar 1924) zu einem außergewöhnlich hohen Prozentsatz, annähernd der Hälfte aller Gon.-Patienten, mit unkomplizierten akuten und subakuten Fällen belegt. Dieser infolge der äußeren Verhältnisse sehr starke Zugang solcher Kranken hinderte uns daran, die Patienten genügend lange, d. h. bis zur klinischen Heilung, in stationärer Behandlung zu behalten. Eine größere Anzahl ambulanter Kranker dagegen in den Kreis unserer Untersuchungen zu ziehen, erschien uns, weil solche natürlich nicht zuverlässig kontrolliert werden konnten, nicht ratsam. Jedenfalls mußte zwecks Erprobung einer neuen Untersuchungsmethode erst einmal ein größeres klinisches Material, das man in jeder Beziehung in der Hand hatte, durchgearbeitet werden. War es also aus diesen Gründen nicht möglich, die Arbeit in dem zuerst gedachten Sinne durchzuführen, so zeigte sich doch, daß dem Kulturverfahren eine beachtenswerte Rolle in der prognostischen Beurteilung der Gon.-Fälle zukommt. Auf dem Umwege über die Prognosenstellung kamen wir trotzdem zu einem gewissen Urteil über den Wert der Kultur als Mittel, eine Ausheilung festzustellen.

Unsere Untersuchungen verteilten sich auf 5 Monate. Im ganzen wurden von 95 Patienten 154 Kulturen angelegt. Diesen Umstand, daß wir uns bei fast der Hälfte unserer Patienten nicht mit *einer* Sekretkultur begnügten, heben wir als einen Vorzug vor früheren Arbeiten hervor. Auf eine einzige Kultur beschränkten wir uns bei 58 Kranken, vorzugsweise mikroskopisch positiven akuten und subakuten und nicht urethral behandelten komplizierten Fällen, 2 Kulturen legten wir bei 22, 3 bei 11, 4 bei 2, 5 und 6 bei je 1 Patienten an. Diese Anordnung ergab besonders brauchbare und eindeutige Resultate.

Die meisten untersuchten Fälle hat nach unserer Kenntnis *Lebreton* mit 184 Kulturen aufzuweisen. Das bisher zweitgrößte Material war das von *Lorentz*: 82 Kulturen (in 4 Jahren).

Um den Heileffekt mittels des Kulturverfahrens zu klären, stellten wir zuerst den Prozentsatz der positiven Kulturausfälle bei positivem Präparatbefund fest und zogen dann die Fälle in den Kreis der Untersuchung, welche mikroskopisch frei von Gc. waren.

Nach klinischen Gesichtspunkten geordnet, handelte es sich um 18 Fälle von Gon. ant., 44 Fälle von Gon. ant. et post., 9 Fälle von Gon. ant. et post. et Prostatitis, 1 Fall von Gon. ant. et post. et Epididymitis et Funiculitis, 9 Fälle von

Gon. ant. et post. et Epididymitis et Funiculitis et Prostatitis, 4 Fälle von Gon. ant. et post. et Arthritis, 1 Fall von Gon. ant. et post. et Cowperitis; ferner um 8 postgon. Krankheitszustände und 1 unklares Krankheitsbild (Arthritis und Myositis).

Als Ausgangsmaterial für die Kulturen dienten: 103 Urethralsekrete, 42 Prostataexprimate, 6 Urinsedimente, 2 Fäden aus dem Urin und in einem Falle der Eiter eines Abscesses der Cowper'schen Drüse.

Meine Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten dient nur zur groben Abgrenzung der Gruppen; wie überall, ist auch hier ein Schematismus vom Übel. Man muß vielmehr jeden einzelnen Fall analysieren. Auf diese Weise ergeben sich interessante Ausblicke auf die Beeinflussung des Kulturergebnisses durch die verschiedensten Faktoren: Nährboden, Technik, Dauer und Lokalisation der Krankheit, Behandlung, Menge und Zusammensetzung des Ausgangsmaterials. Endlich gestatten die Ergebnisse Schlüsse zu ziehen auf das Vorliegen und die Ausheilung einer Gon., auf die Verteilung der Gc. in den Sekreten, auf den Kampf zwischen Erreger und Abwehrkräften des erkrankten Körpers und auf die Prognose des betreffenden Falles.

Bei der Beantwortung der einzelnen Fragen erscheinen 31 von unseren 95 Patienten je nach dem mikroskopischen Befunde und der Art des verimpften Sekrets unter mehreren Rubriken. Maßgebend für die Einreihung in die mikroskopisch positiven bzw. negativen Gruppen war stets das Gram-Präparat.

Der Stoff ist nach klinischen Gesichtspunkten in 5 Abteilungen eingeteilt und die Hauptergebnisse der Untersuchungen sind in 5 Tabellen zusammengestellt. Als die wesentlichsten Faktoren sind Ausgangsmaterial, Art und Alter der Erkrankung, Dauer der Gesamt- und Urethralbehandlung angegeben. Alle Zeitangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Aussaat, die Bezeichnungen „positiv" und „negativ" auf den mikroskopischen und kulturellen Gc.-Befund; i. D. bedeutet „im Durchschnitt". Der Übersichtlichkeit halber sind die Vorgeschichten, das Verhalten der Orientierungs- und Kontrollpräparate und z. T. die Katamnesen in den Tabellen nicht enthalten, sondern im Text summarisch besprochen.

1. Abteilung. Verhalten der Kultur in den Fällen von Gon., in denen mikroskopisch Gc. nachgewiesen werden.

Die nur mit Prostatitis komplizierten Fälle waren mit baktericiden Mitteln, rektaler Massage und Vakzine, die anderen schweren Fälle seit Auftreten der Komplikationen nur mit kühlen Umschlägen, Vakzine und Reizkörpern behandelt worden. In den beiden negativen Fällen der Gruppe 4 (Krankheitsdauer 12 und 71 Tage, Behandlungsdauer 5 und 57 Tage) gelangt lt. Protokoll „wenig bzw. wenig und verunreinigtes Sekret" zur Verwendung. Im ersten dieser beiden Fälle war außerdem das Orientierungspräparat negativ; aus diesem Unterschied zwischen den beiden zu verschiedenen Tageszeiten gewonnenen Präparaten darf man wohl auf eine geringe Anzahl Gc. im Ausfluß schließen, und dies ist in Verbindung mit der spärlichen Menge des

Tabelle I.

40 Aussaaten von 38 Fällen.

Nr.	Krankheit	Aussaat-material	Aussaaten	Fälle	Positive Kulturen	Krankheits-dauer Tage	Behandlungsdauer gesamt Tage	Behandlungsdauer urethral Tage	Negative Ergebnisse	Krankheits-dauer Tage	Behandlungsdauer gesamt Tage	Behandlungsdauer urethral Tage	% positive Kulturen
1	Unbehandelte Gonorrhoea anterior	Urethra	2	2	2	1—2 i. D. 1,5							100
2	Behandelte Gonorrhoea anterior	Urethra	2	2	2	7—12 i. D. 9,5	2—7 4,5	2—7 4,5					100
3	Unbehandelte Gonorrhoea ant. et post.	Urethra	5	5	5	4—8 i. D. 6,7							100
4	Behandelte Gonorrhoea ant. et post.	Urethra	13	13	11	9—188 i. D. 35	2—188 27	2—188 27	2	12—71 41,5	5—57 31	5—57 31	85
5	Unbehandelte Prostatitis gon.	Urethra	1	1	1	11							100
6	Behandelte Prostatitis gon.	Urethra	8	6	6	11—33 i.D. 19,7	4—30 14,3	4—30 14,3	2	37—212 124,5	37—210 123,5	37—210 123,5	75
7	Behandelte Prostatitis gon.	Prostata-Exprimat	2	2	2	22—33 i.D. 27,5	11—23 17	11—23 17					100
8	Unbehandelte Epididymitis et Funiculitis gon.	Urethra	1	1					1	8			0
9	Behandelte Epididymitis et Funiculitis et Prostatitis gon.	Urethra	6	6	6	29—47 i.D. 37,6	23—42 30,8	5—38 17,6					100
1 u. 3	Unbehandelte Urethral-gonorrhoe	Urethra	7	7	7	1—8 i. D. 5,1							100
2 u. 4	Behandelte Urethral-gonorrhoe	Urethra	15	15	13	7—188 i. D. 31	2—188 23,6	2—188 23,6	2	12—71 41,5	5—57 31		[illegible]
5 u. 8	Unbehandelte gon. Komplikationen	Urethra	2	2	1	11			1	8			50
6 u. 9	Behandelte gon. Komplikationen	Urethra	14	12	12	11—47 i.D. 27,6	4—42 21,8	4—38 15,8	2	37—212 124,5	37—210 123,5	37—210 123,5	[illegible]
7a	Behandelte gon. Komplikationen	Prostata-Exprimat	2	2	2	22—33 i.D. 27,5	11—23 17	11—23 17					100

Impfmaterials wahrscheinlich der Grund des negativen Kulturergebnisses. Im Fall der Gruppe 8 war auch „sehr wenig schleimig eitriges Sekret“ zur Verwendung gekommen, die Kultur verunreinigt. Der erste der beiden negativen Fälle der Gruppe 6 hatte schon eine Gon. überstanden, der zweite war bereits seit 7 Monaten krank und in Behandlung, das Kontroll-Präparat war negativ, was auf eine ungleiche Verteilung der nicht zahlreichen Erreger im Ausflusse schließen läßt. Besonders in diesem letzten Falle könnte man auch daran denken, daß durch die Immunitätskräfte des Körpers und durch die lange Behandlung die Erreger so geschwächt waren, daß sie auf dem Nährboden nicht mehr angingen.

Lorentz hatte von 13 akuten positiven Gon.-Fällen 13 = 100% positive Kulturen; bei *Hartman* gingen von 36 akuten Fällen nur in 58% die Kulturen an. Unsere Ergebnisse stimmen allso mit denen von *Lorentz* überein.

2. Abteilung. Verhalten der Kulturen in solchen Fällen, die vor oder während der Behandlung oder nach Aussetzen derselben im noch nicht ausgeheilten Stadium einen negativen mikroskopischen Befund aufweisen.

Den negativen Kulturausfällen entspricht eine zum Teil sehr lange Krankheits- und Behandlungsdauer (bis zu 240 bzw. 237 Tagen), während unter den Fällen, die ein positives Kulturergebnis haben, die längste Krankheits- und Behandlungszeit 78 Tage ist. Der Anteil der komplizierten Fälle beträgt 54,9 % bei den negativen Aussaaten, dagegen nur 28,6 % bei den positiven Kulturen.

Es ist also auch hier der Einfluß der mit der Krankheitsdauer und den Komplikationen zusammenhängenden Immunität des Körpers und der Einfluß der Behandlung in dem Sinne zu bemerken, daß sie die Aussicht auf eine positive Gc.-Kultur stark vermindern. Daß unbehandelte Komplikationen sämtlich ein negatives Kulturergebnis aus dem Prostatasekret und dem Sediment haben, läßt sich zum Teil wohl unschwer dadurch erklären, daß die Gc. durch eine Behandlung eben noch nicht mobilisiert worden waren.

Von den Fällen, die bei negativem mikroskopischen Präparat einen negativen Kulturbefund darboten, waren 9 Orientierungspräparate, und zwar 8 aus dem Urethralsekret (4 Gon. ant., 2 Gon. ant. et post., 1 kompliz. Gon.) und 1 aus dem Prostata-Exprimat positiv; desgleichen 11 Kontrollpräparate: 5 aus dem Urethralsekret (2 Gon. ant., 2 Gon. ant. et post., 1 kompliz. Gon.), 5 aus dem Prostata-Exprimat (2 Gon. ant. et post., 3 kompliz. Gon.) und 1 aus dem Abszeßeiter der Cowperschen Drüse. Darunter war zweimal das Urethralsekret im Orientierungs- *und* im Kontrollpräparat (1 Gon. ant. et post., 1 kompliz. Gon.) positiv.

Die Fälle, die bei negativem mikroskopischen Präparat ein positives Kulturresultat zeigten, wiesen 4 mal ein positives Orientierungspräparat

Tabelle II.

97 Aussaaten von 72 Fällen.

Nr.	Krankheit	Aussaat-material	Aussaaten	Fälle	Positive Kulturen	Krankheits-dauer Tage	Behandlungs-dauer gesamt Tage	Behandlungs-dauer urethral Tage	Negative Ergebnisse	Krankheits-dauer Tage	Behandlungs-dauer gesamt Tage	Behandlungs-dauer urethral Tage	% positive Kulturen
1	Behandelte Gonorrhoea anterior	Urethra	21	14	2	13—14 i.D. 13,5	3—9 6	3—9 6	19	10—90 26,7	5—37 15,8	5—37 15,8	9,5
2	Behandelte Gonorrhoea anterior	Prostata-Exprimat	5	4	1	23	18	18	4	15—22 i.D. 18,5	10—15 12,5	10—15 12,5	20
3	Unbehandelte Gonorrhoea ant. et post.	Urethra	1	1	1	7							100
4	Behandelte Gonorrhoea ant. et post.	Urethra	23	20	10	6—78 i.D. 32,8	2—78 26,2	2—78 26,2	13	10—133 39,3	6—122 31,1	6—122 31,1	43,5
5	Behandelte Gonorrhoea ant. et post.	Prostata-Exprimat	15	9					15	13—120 i.D. 40,3	7—120 37	7—120 37	0
6	Unbehandelte Prostatitis gon.	Prostata-Exprimat	1	1					1	30			0
7	Behandelte Prostatitis gon.	Urethra	8	5	1	20	20	20	7	50—240 i. D. 115,7	15—237 105,9	15—237 105,9	12,5
8	Behandelte Prostatitis gon.	Prostata-Exprimat	5	4	1	61	61	61	4	37—85 i.D. 65,5	37—75 60,5	37—75 60,5	20
9	Behandelte Prostatitis gon.	Urinfaden	1	1	1	50	50	50					100
10	Unbehandelte Epididymitis, Funiculitis et Prostatitis gon.	Sediment	2	1					2	14—19 i.D. 16,5			0
11	Behandelte Epididymitis, Funiculitis et Prostatitis gon.	Urethra	2	2	1	37	30	21	1	30	23	21	50
12	Behandelte Epididymitis, Funiculitis et Prostatitis gon.	Prostata-Exprimat	2	2					2	30—147 i.D. 88,5	23—147 85	21—124 72,5	0
13	Behandelte Cowperitis gon.	Urethra	1	1					1	51	51	42	0

Tabelle II (Fortsetzung).

Nr.	Krankheit	Aussaat-material	Aussaaten	Fälle	Positive Kulturen	Krank-heits-dauer Tage	Behandlungs-dauer gesamt Tage	Behandlungs-dauer urethral Tage	Negative Ergebnisse	Krank-heits-dauer Tage	Behandlungs-dauer gesamt Tage	Behandlungs-dauer urethral Tage	% positive Kulturen
14	Behandelte Cowperitis gon.	Abszeß-eiter	1	1					1	51	51	42	0
15	Unbehandelte Cystitis colli gon.	Sediment	1	1					1	36			0
16	Behandelte Arthritis gon.	Urethra	1	1					1	52	52	18	0
17	Behandelte Arthritis gon.	Prostata-Exprimat	6	3					6	28—167 i.D. 88,3	28—167 88,3	24—41 32,7	0
18	Behandelte Arthritis gon.	Urin-faden	1	1					1	28	28	28	0
1 u. 4	Behandelte Urethral-gonorrhoen	Urethra	44	34	12	6—78 i.D. 27,9	2—78 22,8	2—78 22,8	32	10—133 31,9	5—122 21,9	5—122 21,9	27
2 u. 5	Behandelte Urethral-gonorrhoen	Prostata-Exprimat	20	13	1	23	18	18	19	13—120 i.D. 35,7	7—120 31,8	7—120 31,8	5
3a	Unbehandelte Urethral-gonorrhoen	Urethra	1	1	1	7							100
6, 10, 15	Unbehandelte gonorrhoische Komplikationen (außer Arthritis)	Prostata-Exprimat, Sediment	4	3					4	14—36 i.D. 24,9			0
7, 11, 13	Behandelte gon. Komplikationen (auß. Arthritis)	Urethra	11	8	2	20—37 i.D. 28,5	20—30 25	20—21 20,5	9	30—240 99	15—237 90,6	15—237 78,2	18,2
8 u. 12	Behandelte gon. Komplikationen (auß. Arthritis)	Prostata-Exprimat	7	6	1	61	61	61	6	30—147 i.D. 73,1	23—147 68,7	21—124 64,5	14,3
9a	Behandelte gon. Komplikationen (auß. Arthritis)	Urin-faden	1	1	1	50	50	50					100
14a	Behandelte gonorrhoische Komplikationen (außer Arthritis)	Abszeß-eiter der Cowperschen Drüse	1	1					1	51	51	42	0
16, 17, 18	Behandelte gonorrhoische Arthritis	Urethra, Prostata-Exprimat, Urinfaden	8	5					8	28—167 i.D. 76,3	28—167 76,3	24—41 30,3	0

auf (1 Gon. ant., 3 Gon. ant. et post.), in 3 Fällen von Gon. ant. et post. war das Kontrollpräparat positiv, davon 2 mal bei negativem Orientierungspräparat.

Je kürzere Zeit die Fälle behandelt waren, um so öfter war das Orientierungs- oder Kontrollpräparat positiv. Daraus geht hervor, daß in den Sekreten zu verschiedenen Tageszeiten und selbst zur selben Tageszeit in verschiedenen Sekretportionen der Gc.-Gehalt zwischen positiv und negativ wechselt; diese Fälle stellen also einen Übergang zu jenen dar, bei denen an demselben Tage zu keiner Zeit und in keinem Sekretanteil Gc. nachgewiesen werden und die Kultur dennoch angeht.

In den bisher besprochenen Fällen finden wir also, daß die Kultur positiv ausfallen kann, wenn das mikroskopische Präparat am selben Tage negativ ist, und daß umgekehrt bei positivem Sekret eine Kultur nicht angeht. Mit einer gewissen Regelmäßigkeit wird jedoch die Zahl der positiven Kulturen kleiner und der negativen größer, je öfter und länger mikroskopisch keine Gonokokken nachgewiesen waren.

In der Zeit *nach* einem negativen Kulturresultate stellen wir wenig mikroskopisch positive Gc.-Befunde fest und zwar um so seltener, je älter ein Fall ist.

Ferner finden wir öfter in ein und demselben Falle innerhalb eines Zeitraumes von wenigen Tagen einen Wechsel von positiven und negativen Kulturausfällen, auch kann die Kultur des Urethralsekrets negativ sein, wenn die aus dem Prostata-Exprimat positiv ist und umgekehrt. Es ist daher wichtig, von dem Einzelfalle mehrere Kulturen und von verschiedener Herkunft anzulegen.

Lorentz hatte in 2 Fällen von akuter Gon., die im Ausfluß bereits keine Gc. mehr zeigten, aus dem Eiter und in 5 Fällen von frischer Gon. mit negativem oder zweifelhaftem Urethralsekretbefund aus dem Prostataexprimat positive Kulturen. *Hartman* hatte bei negativen mikroskopischen Befunden in Behandlung stehender Gon.-Fälle kein einziges positives Kulturergebnis.

In welche der folgenden Abteilungen man den einzelnen Fall ein reiht, ist bis zu einem gewissen Grade subjektiv, wenn man berücksichtigt, daß Fälle beschrieben worden sind, in denen sich die Gc. 44 Jahre lang latent gehalten haben (*Kidd*).

3. Abteilung. Verhalten der Kultur in den Fällen von Gon., die nach Abschluß der Behandlung und Provokation einen negativen mikroskopischen Befund darbieten, die also nach unseren bisherigen Anschauungen als geheilt gelten.

Bei sämtlichen 4 Patienten wurde eine Provokation vorgenommen; einige Tage vor Anlegung der Kultur urethrale Reizspritze (H_2O_2, Sol. Argenti nitrici 1 % ana 5,0 ccm) und 1,5 ccm Gono-Yatren Stärke B. 4 intravenös. Den Fall Ro. können wir als ausgeheilt betrachten, wenn wir bedenken, daß unsere mikroskopisch positiven Prostata-Exprimate

Tabelle III.

4 Aussaaten von 4 Fällen.

Fall	Gonorrhoe erworben vor	Letzter Coitus vor Tg.	Neuer gon. Ausfluß seit Tg.	Dauer der urethralen Behandlung Tg.	Provokation vor Aussaat Tg.	Klinischer Befund im Augenblick der Aussaat	Aussaat-material	Ergebnis	Mikroskopischer Befund vor Aussaat	Mikroskopischer Befund nach Aussaat	Beobachtung *nach* Aussaat Tg.
Ro.	—	77	70	49 zu Beginn	4	Kein Ausfluß, Urin klar, im Prostata-Exprimat nur Leukozyten	Prostata-Exprimat	neg.	Urethra vor 49 Tg. positiv, später negativ; Prostata-Expr. neg.	Urethra mehrmals negativ	30
Du.	$^3/_4$ Jahr	90	80	70 zu Beginn	3	Urethritis bacterica ant. et post.	Urethra	neg.	seit 3 Tg. Urethra mehrmals negativ; Prostata-Expr. neg.	Urethra negativ	2
Rie.	3 Jahren	8	6	—	1	Urethritis bacterica ant.	Urethra	neg.	seit 3 Tg. Urethra mehrmals negativ	Urethra negativ	3
Li.	12 Jahren	34	30	1 zu Beginn	10	Urethritis bacterica ant., Strictura callosa Urethrae ant. et post.	Urethra	neg.	seit 20 Tg. Urethra u. Prostata-Exprimat mehrmals neg., Urinfaden neg.	Urethra und Prostata-Exprimat negativ	20

kulturell sämtlich angingen (siehe Tab. I) und sogar unsere mikroskopisch negativen Prostata-Exprimate von behandelten unkomplizierten Gonorrhoefällen in 5 % ein positives Kulturergebnis hatten (siehe Tabelle II).

In den 3 anderen Fällen haben wir die Gon. nur anamnestisch erhoben, die Patienten erschienen jedoch während der klinischen Beobachtung hinreichend glaubwürdig; ein Fall hatte als objektives Zeichen seines Trippers eine kallöse Striktur. Alle drei hatten ihre Gon. vor längerer Zeit ($^3/_4$, 3 und 12 Jahren) erworben und behandeln lassen; im Anschluß an einen Geschlechtsverkehr (vor $^1/_4$ Jahr, 8 und 14 Tagen) war neuer Ausfluß aufgetreten, der zum Teil behandelt, zum Teil unbehandelt war. Im Eiter waren nur Eiterkörperchen, bzw. Staphylokokken und Epithelzellen nachzuweisen, ein Prostata-Exprimat war in keinem Falle zu erlangen. Nach mehrtägiger Beobachtung und in dem Strikturfall nach 14tägiger Bougierkur wurde die Provokation

vorgenommen; alle drei Fälle blieben urethral mikroskopisch und kulturell negativ.

Zur prognostischen Beurteilung dieser drei Fälle dient folgende Überlegung: Die Wahrscheinlichkeit, daß bei einer behandelten Gon. ant. et post. — um solche handelte es sich — bei negativem mikroskopischen Präparat die Kultur positiv ausfällt, beträgt nach unserem Material 43,5 %; je älter jedoch die Fälle sind, desto seltener ist diese Möglichkeit. So sind in unserem zur 2. Abteilung gebrachten Material von 10 Fällen 8 mit einer Behandlungsdauer unter 31 Tagen, nur 1 Fall war 78 Tage alt und ebenso lange behandelt. Andererseits haben wir schon nach 6-tägiger Behandlungszeit bei negativem mikroskopischen Präparat die Kultur negativ werden sehen. Dabei ist aber noch, was die Prognose der Heilung unserer 3 Fälle günstiger gestaltet, zu berücksichtigen, daß es sich in dem Material der 2. Abteilung um Fälle handelt, die *trotz* Behandlung eine positive Kultur aufweisen, während in diesen 3 Fällen der 3. Abteilung trotz Provokation kein positives Kulturergebnis zu erzielen war.

Lebreton hatte unter 20 klinisch ausgeheilten Fällen 14 positive Spermakulturen, *Lorentz* unter 23 trotz Provokation mikroskopisch negativen Fällen 11 positive Kulturen aus dem Urethralsekret bzw. dem Sediment des Ersturins und dem Prostatasekret.

4. Abteilung. Verhalten der Kultur aus den Sekreten postgon. Erkrankungen.

Es handelt sich hier um solche Fälle, die als Katarrhe oder Entzündungen der Adnexe, besonders der Prostata, monate-, ja jahrelang nach erfolgter „Ausheilung" der Gon. fortbestehen und bei denen mikroskopisch keine Gc. mehr nachzuweisen sind.

Die reinen Urethritisfälle waren bei Anlage der Kulturen noch unbehandelt, die übrigen Patienten 1 bis 13 Wochen in Behandlung. Einige Kranke wurden nach Vornahme der Aussaaten bis zu 55 Tagen beobachtet, ohne daß mikroskopisch Gc. auftraten. Sämtliche Kulturen waren negativ.

Auch für obige Fälle kann man durch Vergleich mit den entsprechenden Verhältniszahlen der 2. Abteilung eine gute Prognose bezüglich der Infektiosität stellen.

Von anderen Autoren wollen *Lebreton* in 164 Fällen sog. chronischer Urethritis 116 = 70% positive Spermakulturen erhalten haben, *Noguès* und *Durupt* in 80%; der von letzteren isolierte Gc. unterschied sich jedoch kulturell von dem bei akuter Gon. gezüchteten. Daran anknüpfend glaubt *Janet*, diese Befunde anzweifeln zu dürfen und führt eine Untersuchung von *Giscard* an, der in 21 analogen Fällen 8 mal gramnegative Diplokokken fand, die aber nur in 4 Fällen Gc. entsprachen. *Hartman* hatte in Fällen chronischer Prostatitis und bei Nachprüfung früherer Tripperfälle nur negative Kulturergebnisse.

5. Abteilung. Kann uns das Kulturverfahren in zweifelhaften Krankheitsfällen wie Urethritis, Epididymitis, Prostatitis, Cystitis und Arthritis

Tabelle IV. **11 Aussaaten von 8 Fällen.**

Fall	Gonorrhoe vor	Jetziges Leiden	Krankheitsdauer	Behandlungsdauer gesamt Tg.	Behandlungsdauer urethral Tg.	Aussaatmaterial	Ergebnis	Mikroskopischer Befund vor Aussaat	Mikroskopischer Befund nach Aussaat	Beobachtung *nach* Aussaat Tg.
che.	3 Jah., 5 Mon., 2 Mon.	Urethritis bacterica ant.	32 Tg.	—	—	Urethra	neg.	Seit 2 Tg. Urethra mehrmals negativ; Urinfaden negativ	—	—
a.	1 Jahr	Urethritis bacterica ant., Gon. — Phobie, Neurasthenie	30 Tg.	—	—	Prostata-Exprimat	neg.	Seit 30 Tg. Urethra u. Prostata-Exprimat mehrmals negativ	—	—
lu.	6 Jahren	Urethritis bacterica ant., Gon. — Phobie, Neurasthenie	30 Tg.	—	—	Urethra	neg.	Seit 30 Tg. Urethra u. Prostata-Exprimat mehrmals negativ	—	—
'u.	6 Jahren	Urethritis bacterica ant.	$5^1/_2$ Jahre	—	—	*Urethra* Prostata-Exprimat	*neg.* neg.	Seit 1 Tg. Urethra u. Prostata-Exprimat negativ	Urethra mehrmals negativ	3
ırü.	9 Jahren	Cystitis, Nephrose	42 Tg.	7	—	Sediment	neg.	Seit 1 Tg. Urethra u. Sediment negativ	Sediment mehrmals negativ	55
Vei.	13 u. 9 Jahren	Urethritis bact. ant. et post., Prostatitis	24 Tg.	24	24	Urethra	neg.	Seit 19 Tg. Urethra mehrmals negativ	—	—
Bi.	30 Jahren	Urethritis bact. ant. et post., Prostatitis, Epididymitis	30 Tg.	30	21	*Urethra* Prostata-Exprimat	*neg.* neg. neg.	Seit 1 bzw. 17 Tagen	Urethra, Prostata-Exprimat, Urinfaden mehrmals negativ	17
			47 Tg.	47	21	Prostata-Exprimat		Urethra, Prostata-Exprimat, Urinfaden mehrmals negativ	—	—
San.	9 Jahren	Polyarthritis	102 Tg.	102	—	Prostata-Exprimat	neg.	Seit 87 Tg. Urethra u. Prostata-Exprimat mehrmals negativ	Urethra u. Prostata-Exprimat mehrmals negativ	20

aus unbekannter Ursache, besonders wenn dem Kranken eine Infektion mit Gon. unbekannt ist, einen Dienst leisten, insbesondere die mikroskopische Untersuchung wertvoll ergänzen?

Es steht nur ein Pat. zur Verfügung. Er hatte nie Gon. durchgemacht und kam wegen einer seit 3 Wochen bestehenden Arthritis des linken Knies und Myositis des linken Oberschenkels ins Krankenhaus. Ausfluß bestand nicht, der Urin war klar, im Sediment einige Leukocyten, Adnexe frei.

Die 2 mal aus dem Sediment des Urins angelegte Kultur fiel negativ aus. Die 51 tägige Beobachtung und Behandlung ergab nichts für Gon. Verdächtiges (siehe *Tabelle V*).

Tabelle V.
2 Aussaaten von 1 Fall.

Fall	Anamnese	Jetziges Leiden	Krankheitsdauer Tg.	Behandlungsdauer Tg.	Aussaatmaterial	Ergebnis	Mikroskopischer Befund vor Aussaat	Mikroskopischer Befund nach Aussaat	Beobachtung *nach* Aussaat Tg.
Litt.	Vor 14 Tg. Erkältung u. Durchnässung	Arthritis genu sin., später Myositis lk. Oberschenkel	18 20	18 20	Sedim. Sedim.	neg. neg.	Seit 8 bzw. 10 Tg. Sediment mehrmals negativ	Sediment und Prostata-Exprimat mehrmals negativ	44 42

Lorentz hatte unter 33 unklaren Fällen, deren Erkrankung 3 Monate bis 24 Jahre zurücklag und in denen man aus den Klagen der Patientin den Verdacht einer früheren Gon. haben konnte, 2 positive Kulturausfälle.

Die grampositiven Diplokokken, die *Lorentz* in den Kulturen von 34 gon.-verdächtigen und unklaren Fällen 18 mal fand, stellten wir in unseren Kulturen nie fest, dagegen fanden auch wir in 5 Fällen (1 Gon. ant., 1 Gon. ant. et post., 2 gon. Epididymitiden und Prostatitiden, 1 Urethritis (postgonorrhoica?) im Gram-Präparat 6 mal grampositive Diplokokken, 4 mal im Urethralsekret, 2 mal im Sediment, 2 mal in demselben Falle mit gramnegativen zusammen. Unsere Fälle waren 4 Wochen bis 8 Jahre alt, ein Fall von 5 Tagen Krankheitsdauer hatte vor 6 Jahren Gon. gehabt. Ob es sich um Mutationsformen von Gc. handelt, wie sie besonders zuletzt von *A. Cohn* beschrieben worden sind, können wir nicht entscheiden; unsere Kulturen gingen nicht an. In einem dieser Fälle von Gon. ant. et post. war die zweite, 3 Tage nach der ersten angelegte Kultur bei negativem mikroskopischem Präparat gonokokkenpositiv.

Auf die Immunitäts-Verhältnisse wirft das Kulturergebnis ein gewisses Licht. So beobachteten wir fast regelmäßig in Fällen, die schon eine oder mehrere Gon. durchgemacht, ebenso in Fällen, die Komplikationen überstanden hatten und vakziniert worden waren, auch ein

schnelles kulturelles Schwinden der Gc., meist gingen die Kulturen überhaupt nicht an. Der eine von uns (*Fr. Simon*) hat in einer früheren Arbeit bereits darauf hingewiesen, daß die Gc. im Ausfluß Gon.-Kranker, die eine mit Vakzine und Reizkörpern behandelte Komplikation hinter sich hatten, schon in den ersten Tagen nach Wiederaufnahme der urethralen Spritzbehandlung verschwanden, während sie sonst bekanntlich meist wochenlang im Ausfluß nachzuweisen sind.

Baumann und *Heimann* haben mit Hilfe der Komplementablenkungsreaktion einen Einblick in die immunisatorischen Vorgänge im infizierten Körper zu erlangen gesucht. Sie stellten fest, daß von der 4. bis 8. Krankheitswoche ab 66% aller nicht vaccinierten und 92% aller mit Vaccine behandelten Patienten eine positive Komplementablenkungsreaktion hatten; bei den komplizierten Fällen war außerdem der Stärkegrad der positiven Reaktion wesentlich höher als bei den unkomplizierten. In 50% aller Fälle trafen eine stark positive Reaktion und klinische Heilung zusammen, wobei aber nach den Autoren zu beachten ist, daß die Reaktion am stärksten *nach* der 12. Woche auftrat, zu einer Zeit also, in der auch die Lokalbehandlung ihre Wirkung entfaltet hatte.

Zwischen diesen serologischen und unseren kulturellen Ergebnissen ist demnach eine gewisse Parallelität nicht zu verkennen.

Was zum Schluß die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs der Gon.-Fälle anlangt, so ist hier zunächst zu betonen, daß eine Reihe von Autoren (*Delbanco, Buschke, Stümpke*) eine recht pessimistische Auffassung bezüglich der Heilungsaussichten der männlichen Gon. vertreten, wohingegen allerdings eine Anzahl anderer Forscher (*Bruhns, Zieler*) diesen Pessimismus für zu weitgehend hält; *Jadassohn* nimmt eine vermittelnde Stellung ein, indem er die Anschauung, daß der Tripper des Mannes dieselbe schlechte Prognose quoad Heilbarkeit habe wie der der Frau, für die akuten Fälle ablehnt, für die chronischen freilich zugibt. Wir haben fast mit Regelmäßigkeit beobachtet, daß in solchen Fällen, in denen trotz zunächst mikroskopisch negativ gewordenen Präparats die Kultur positiv blieb, bald ein klinischer Rückfall oder eine Komplikation auftrat, und daß in den Fällen, in denen bei mikroskopisch positivem Präparat die Kultur negativ war, auch eine baldige dauernde mikroskopische Gc.-Freiheit eintrat, bzw. sich keine Komplikationen einstellten. Man könnte daran denken, daß die in der Forschung über das Tword-d'Hérellesche Phänomen bekannt gewordenen Tatsachen auch hier eine größere Rolle spielen; die von uns in dieser Richtung angesetzten Versuche ergaben bisher keine Anhaltspunkte für eine solche Annahme.

Zusammenfassung.

Es wurden von 95 Kranken 154 Kulturen zur Feststellung von Gonokokken auf Levinthalschem Kochblutagar angelegt.

Bei *mikroskopisch positivem* Gc.-Befund zeigten die akuten unbehandelten Urethralgon. 100 %, die subakuten und chronischen be-

handelten Urethralgon. 87 %, die unbehandelten Komplikationen (2 Fälle) 50 %, die behandelten Komplikationen 86 % positive Kulturen aus dem Urethralsekret, Prostatitiden (2 Fälle) hatten 100 % positive Ergebnisse aus dem Prostataexprimat.

Bei *mikroskopisch negativem* Gc.-Befund waren die Verhältniszahlen der positiven Kulturen aus dem Urethralsekret folgende: Behandelte Gon. anterior 9,5 %, unbehandelte Gon. ant. et. post. (1 Fall) 100 %, behandelte Gon. ant. et. post. 43,5 %. Die Prostataexprimate gingen in Fällen von behandelter Gon. ant. in 20%, von behandelten Fällen von Gon. ant. et. post. in 0 % kulturell an. Unter den komplizierten Fällen zeigten die Arthritiden weder aus dem Urethral- noch dem Prostatasekret noch aus den Urinfäden positive Kulturen. Abszeßeiter aus der Cowperschen Drüse ging kulturell ebenfalls nicht an. Von den übrigen Komplikationen zeigten die unbehandelten Fälle aus dem Prostata-Sekret und dem Sediment in 0 %, die behandelten Fälle aus dem Urethralsekret in 18 %, aus dem Prostata-Exprimat in 14,3 Fällen positive Kulturergebnisse.

Chronische Gon.-Fälle, deren Behandlung abgeschlossen war, ergaben nach der Provokation negative Kulturresultate (4 Fälle).

Chronische, gon.-verdächtige Entzündungen des Urogenitaltraktus sowie der Gelenke waren kulturell negativ.

Gute Züchtungsbedingungen, exakte Technik und eine genügende Menge Impfsekret vorausgesetzt, ist bei Gon.-Kranken die Möglichkeit eines positiven Kulturausfalles um so größer, je näher der Beginn der Krankheit zurückliegt und je weniger der Fall behandelt ist. Andererseits wird die Wahrscheinlichkeit eines positiven Kulturausfalles um so geringer, je älter der Krankheitsfall ist, je länger die Behandlung dauert und je intensiver sie ist; ferner mindern Überstehen einer oder mehrerer Gon., Vorliegen von Komplikationen und Vakzination die Aussicht auf eine positive Kultur.

Für den negativen Kulturausfall mikroskopisch negativer unbehandelter Komplikationen ist wohl der Umstand verantwortlich zu machen, daß eine Mobilisation der Gon. noch nicht stattgefunden hat. So scheint also die Kulturmethode einen Einblick in die Wirkungsweise der Behandlung und in den Kampf zwischen Krankheitserregern und Immunitätskräften des Körpers zu gewähren.

Mit Hilfe der obigen Prozentzahlen kann man für jeden Einzelfall die Prognose stellen. Im allgemeinen läßt ein Positivbleiben der Kultur einen ungünstigen Schluß auf den Krankheitsverlauf zu, während ein Negativwerden und -bleiben der Kultur eine günstige Vorbedeutung hat.

Es sollte in allen auf überstandene Gon. zu untersuchenden und zweifelhaften Fällen eine Kultur auf Gc. angelegt werden.

Literatur.

Barbellion (1922), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 83. — *Baumann* und *Heimann*, Dermatol. Wochenschr. **77**, 1377. 1923. — *Bruhns*, Diskussion zu Delbanco und Lorentz. 1922. — *Brunet* (1923), Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **11**, 444. 1924. — *Buschke*, Diskussion zu Delbanco und Lorentz. 1922. — *Cohn, A.*, Klin. Wochenschr. **2**, 873. 1923. — *Cook* und *Stafford* (1921), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 292. — *Delbanco* und *Lorentz*, Vortrag. 100-Jahrfeier Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Leipzig 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 158. — *Erickson* und *Albert* (1922), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 410. — *Galli-Valerio* und *Bornand*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 52. — *Giscard*, zitiert nach *Janet*. — *Hartman, G. W.*, California state journ. of med. **21**, 303. 1923 und Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **10**, 207. 1923. — *Jadassohn*, Diskussion zu Delbanco und Lorentz. 1922. — *Janet, J.* (1921), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 260. 1922. — *Kandiba*, Zentralbl. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**, 347. 1922. — *Kidd* (1923), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **11**, 446. 1924. — *Lebreton* (1922), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 214. — *Levinthal*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **96**, Heft 4. 1922. — *Lorentz*, Dermatol. Wochenschr. **77**, 1137. 1923. — *Maille* (1922), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 83. — *Noguès* und *Durupt* (1923), Ebenda **9**, 69. — *Simon, Fr.*, Dermatol. Wochenschr. **77**, 973. 1923. — *Stümpke*, Med. Klinik **20**, 37. 1924. — *Torrey* und *Buckell* (1922), Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 230. 1923. — *Zieler*, Diskussion zu Delbanco und Lorentz.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Kiel. — Direktor: Prof. Dr. *Klingmüller.*)

Zur Pathogenese des Lupus pernio.

Von

Dr. **Chuho Tanimura**, Osaka (Japan).

(Eingegangen am 28. August 1924.)

Trotzdem seit der Beschreibung des Lupus pernio durch *Besnier* und *Tenneson* schon über $^{1}/_{3}$ Jahrhundert verflossen ist und das klinische Bild jetzt kaum einer Ergänzung bedarf, so liegt doch seine Pathogenese noch ziemlich im Dunkeln. An der Hand von Fällen aus der Kieler Klinik will ich im folgenden über einige eigenartige Beobachtungen berichten.

Fall 1. Friedrich W., 51jähr. Bautischler. Vater mit 80 Jahren an Kehlkopfkrebs, Mutter mit 76 Jahren an Altersschwäche, 1 Bruder mit 19 Jahren an einem Brustleiden gestorben. 5 Geschwister gesund. Pat. hat 2 gesunde Kinder, 1 Kind starb mit 4 Jahren an Diphtherie. Mit 7 Jahren Anschwellung der Drüsen am Halse; allmählich vereitert, im 13. Jahr operativ entfernt. Es soll damals Lupus conjunct. (?) des linken Auges bestanden haben; verschiedene Male operiert und geätzt worden. In der Augenklinik angeblich Rose vom linken Auge ausgehend über die Nase bis über die rechte Wange. 10 Jahre lang soll die Rose etwa 3 mal im Jahr für 3—10 Tage rezidiviert sein — mit starker Rötung und Schwellung immer desselben Bezirkes. Im 15. Lebensjahr ging die Affektion vom linken Auge auch auf die Nasenspitze über; tiefe Ulceration, mehrere Male ausgekratzt, allmählich immer größerer Substanzverlust, Zerfall der knorpeligen Nase. Mit 27 Jahren Ausheilung. Die Nase soll damals ebenso gewesen sein wie jetzt. Dann 22 Jahre lang ohne alle Erscheinungen. Vor $2^{1}/_{2}$ Jahren auf der rechten Backe eine „Picke", die sich zerfallend vergrößerte. Dann auf der Nase und linken Backe ähnliche Stellen. Die Haut rot geschwollen, stark abschilfernd. Seit $1^{1}/_{2}$ Jahren unverändert. Das linke Auge nie akut erkrankt gewesen, die Cornealtrübung soll sich allmählich vom 7.—14. Lebensjahr ausgebildet haben. Mit 30 Jahren unter heftigen Schmerzen entzündliche Schwellung der rechten Großzehe, 4 Wochen lang. Seitdem haben sich die Anfälle dauernd wiederholt. Seit 6—8 Jahren Deformierung der beiden Hände. Die einzelnen Anschwellungen der Finger bildeten sich in verschiedenen Anfällen aus. Nie Husten oder Nachtschweiße; nie Frost oder Frostbeulen, auch keine Erfrierung.

Befund (10. X. 1906): Korpulenter älterer Mann. Lupoide Erkrankung der mittleren Partie des Gesichtes, knorpelige Nase fehlt ganz, nur Nasenwurzel erhalten. Haut über der knöchernen Nase gerötet, etwas geschwollen, mit Vorgang auf die Stirn zwischen beiden Augenbrauen. Beide Nasenlöcher nach vorn gerichtet, das linke schmäler als das rechte. Von der Nase Übergehen auf Jochbeingegenden. Rechts die Backenbartgegend verschont, untere Grenze in der Höhe des Mundwinkels, links bis in die Unterkinngegend. Frei sind Mund, Oberlippe, Kinn, Hals, Ohren, Stirn und rechtes Auge. Die erkrankte Haut stark gerötet, im allgemeinen weich, namentlich an der rechten Nasolabialfalte und auf der linken Wange von mohnkorngroßen braungelblichen Knötchen durchsetzt, z. T. besonders in der Jochbeingegend und auf dem Kiefergelenk narbig verändert.

Beide Lider narbig verkürzt; Conjunctiva palp. sup. mit der des Bulbus verwachsen; starke Conjunctivalinjektion, Trübung der vorderen Kammer, Verziehung des oberen Teiles der Iris nach der Cornea zu. Geringer Exophthalmus.

Knochenveränderungen: Sämtliche Finger mit Ausnahme der Daumen verdickt (wie bei Spina ventosa), Haut darüber sehr dünn und durchscheinend. Beweglichkeit der Finger stark beschränkt, besonders der 4. Finger der rechten Hand stark flexiert, fiedelbogenartig gekrümmt. Beide Großzehen ebenfalls verändert. Im linken Ellenbogengelenk über dem Olecranon eine mit der Haut leicht verschiebliche knorpelige Geschwulst, scheinbar Kapselverdickung. *Tuberkulinprobe:* Injektion von 1,0 mg A.-T. Am nächsten Tag Rötung der befallenen Partien des Gesichtes so deutlich, daß Pat. selbst angab, daß sich sein Gesicht heiß *anfühlte.*

Histologische Untersuchungen: Hautstück aus der linken Wange. In der tieferen Cutis und z. T. auch im subcutanen Fettgewebe zahlreiche, scharf begrenzte, rundliche oder etwas längliche Infiltrate, hauptsächlich aus Epitheloidzellen nebst spärlichen peripheren Lymphocyten. Riesen- und Plasmazellen nicht vorhanden. Hier und da Schweißdrüsen eingeschlossen, ohne daß sie jedoch im Untergang begriffen sind. Ferner ziemlich hochgradig erweiterte Lymphgefäße in der oberen, z. T. auch in der mittleren Cutis. Wandveränderungen der Gefäße nicht bemerkbar. Elastische Fasern in den Infiltraten zugrunde gegangen, außer an den Schweißdrüsen. Epidermis im großen und ganzen unversehrt geblieben.

Fall 2. Frau S., 32 Jahre. Vater an Magenkrebs, Mutter an Nierenentzündung beide in hohem Alter gestorben; seit 11 Jahren verheiratet. Mann vor 3 Jahren an Blinddarmentzündung gestorben. 4 gesunde Kinder, 2 mal im 3. Monat abortiert. Von Tuberkulose in der Familie nichts bekannt. Pat. selbst immer gesund und kräftig. Vor 17 Jahren kleine Blatter am linken Ohrläppchen; im Laufe der Jahre trotz wiederholter Behandlung langsam vergrößert. Keine Beschwerden, nur im Winter angeblich manchmal etwas Jucken und Spannen.

Befund (17. VIII. 1906): Sonst ganz gesunde Frau. Etwa von der Mitte des freien Ohrrandes links an der Hinterseite beginnend und von hier aus, sich vorn über das ganze Ohrläppchen ausbreitend — so daß es als derber Tumor erscheint — über die Umgebung wenige Millimeter hervorragende Geschwulst, bläulichrot, nach oben an dem freien Ohrrand mehr braunrot. An der Rückseite mehrere hirsekorngroße braune Knötchen, bei Glasdruck gelblicher, in der Hautebene liegender Fleck. Diese Stellen etwas weicher als die anderen, die stumpfe Sonde dringt in das veränderte Gewebe ein.

Tuberkulin: Örtliche Reaktion auf 1,0 mg A.-T. Der ganze Herd in toto excidiert, teils zur mikroskopischen Untersuchung, teils zum Tierexperiment verwandt.

Histologisch: Fast die ganze Cutis (mit Ausnahme der Subepithelialschicht) und der obere Teil des subcutanen Gewebes von einer großen Anzahl vielgestaltiger, verschieden großer Infiltrate durchsetzt; ihre Grenze nicht so scharf wie beim 1. Fall, nicht selten konfluiert zu ganz unregelmäßigen Herden. Die Infiltrate bestehen aus Epitheloidzellen und Lymphocyten, letztere ziemlich zahlreich an den äußeren Partien der einzelnen Herde. Ferner mehr oder weniger zahlreiche verstreute Mast- und sehr spärliche Plasmazellen, keine Riesenzellen. Schweißdrüsen und Follikel in den Herden z. T. schon zerstört, Gefäße nicht wesentlich verändert. Zwischen der Epidermis und diesen massenhaften Infiltraten, wie oben erwähnt, eine schmale Cutisschicht, auch in ihr und längs den Gefäßen leichte Zellanhäufung. Im subcutanen Fettgewebe z. T. die sog. Wucheratrophie. Hier und da in der Cutis, insbesondere in der oberen Schicht derselben, Lymphgefäße mehr oder weniger deutlich erweitert. Epidermis teils etwas abgeflacht, Papillen verstrichen, teils unverändert. Elastische und kollagene Fasern fehlen in den Infiltraten. Säure- und alkoholfeste Stäbchen nicht nachweisbar.

Ein Teil des Stückes zwei Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, negatives Ergebnis.

Fall 3. Johannes H., 31jähr. Maler. Anamnestisch keine Besonderheiten.

Befund (19. II. 1910): Mittelgroß, kräftig, in gutem Ernährungszustand. Im vorderen Teil der rechten Wange ein etwa fünfmarkstückgroßes, blaurotes, etwas induriertes, plattenförmiges Infiltrat, nicht scharf gegen die umgebenden Partien abgesetzt, am Rande Teleangiektasien; ähnlicher kleinerer Herd an der linken Wange.

Tuberkulinprobe: Subcutane Injektion von 0,2 und 2,0 mg A.-T., weder lokale noch allgemeine Reaktion.

Histologisch: Probeexcision von der rechten Wange. Hauptsächlich in der mittleren und tieferen Cutis, spärlich auch im subcutanen Gewebe, zahlreiche herdförmige, verschieden große, im ganzen scharf begrenzte Infiltrationsherde; im allgemeinen die kleineren rundlich, die größeren mehr länglich. Epitheloidzellen, daneben auch Lymphocyten peripheriewärts mantelförmig oder zwischen den ersteren spärlich vorhanden; wenig Plasmazellen, insbesondere verstreut zwischen den Lymphocyten, keine Riesenzellen. Längs der Gefäße und Follikel in dem oberen Teil der Cutis hier und da leichtere Infiltration, ziemlich zahlreiche Lymphangiektasien. Elastische und kollagene Fasern fehlen ganz in den Herden. Epidermis z. T. atrophisch, Papillen sind verstrichen, hier und da deutliche Follikelerweiterung mit Hornpfröpfen.

Der Nachweis säure- und alkoholfester Bacillen in Schnitten gelang nicht.

Tierexperiment: Das zerkleinerte Hautstück wurde 2 Meerschweinchen intraperitoneal einverleibt: erbsengroße Schwellung der Mesenterialdrüsen; säure- und alkoholfeste Stäbchen nicht nachzuweisen.

Fall 4. Frau K., 27 Jahre alt. Keine Tuberkulose in der Familie. Pat. hatte Scharlach, Masern, Windpocken. Seit 1914 verheiratet, 2 gesunde Kinder. Im zweiten Wochenbett Geschwulst, nicht viel kleiner als jetzt, ganz plötzlich entstanden, verursachte nie Beschwerden. Seit etwa einem Vierteljahr langsame Vergrößerung. 1909 Gelenkrheumatismus nach Mandelentzündung, Fieber nur einige Tage, 5 Wochen lang bettlägerig. Dabei Schwellung des linken kleinen Fingers und allgemeine rheumatische Beschwerden, viel Aspirin.

Befund (27. V. 1920): Konstitution und Ernährung gut. Am rechten Ohrrand in der Mitte walnußgroßer, bläulichroter, nicht scharf abgegrenzter, weicher, etwas vorgewölbter Herd, etwa bis zur Mitte der Ohrmuschel reichend. 1. VI. 1920: Excision des Herdes. 14. I. 1924: Ist glatt ausgeheilt geblieben.

Histologische Untersuchung: Von der oberen Cutis bis zum Fettgewebe reichend, unscharf begrenzte, unregelmäßige, hauptsächlich aus Epitheloidzellen bestehende Infiltrate; spärliche, meist in den Randpartien verstreute Lymphocyten, ziemlich zahlreiche Mast- und wenig Plasmazellen. Keine Riesenzellen. Die einzelnen Infiltrate durch Ausläufer miteinander verbunden bilden hier und da größere Herde. Gefäße, Follikel, Schweißdrüsen und deren Ausführungsgänge finden sich nicht selten in den Zellanhäufungen, ihre Zellen im ganzen gut erhalten. Zwischen der Epidermis und den Herden eine schmale Cutisschicht, mit stellenweiser perifollikulärer und vasculärer Infiltration. Das subcutane Fettgewebe durch die Infiltration verdrängt in sog. Wucheratrophie. In der Subepithelialzone und zwischen den Infiltraten der Cutisschicht zahlreiche erweiterte Lymphgefäße. Die Blutgefäße in den Herden zeigen keine Wandverdickung. Elastische und kollagene Fasern in den Infiltrationen fehlen. Epidermis teils normal, teils atrophisch, Papillen im allgemeinen verstrichen. Säure- und alkoholfeste Stäbchen nicht gefunden.

Fall 5. Agathe H., 31jähr. Näherin. Vater starb mit 34 Jahren an Phthisis pulmonum, Mutter und ein Bruder leben und sind gesund. Von 6 Geschwistern

eine Schwester an „Blutspucken“, eine andere an Gehirnentzündung gestorben. Pat. früher gesund. Im 16. bis 20. Lebensjahr Bleichsucht. 1908 Schwellung der Finger beider Hände mit starker Rötung und heftigen Schmerzen. Knochenverdickung an den Epiphysen der Phalangen. 1911 völlige Abheilung der Fingerveränderungen ohne neue Rezidive. Winter 1910 Hautveränderung auf der rechten Wange, dem Nasenrücken und am linken Ohr, die 1911—1912 von einem Arzt mit Galvanokaustik behandelt wurde. Zur selben Zeit bildeten sich neue rote „Pieken“ am rechten Unterkiefer, dem rechten Ohr und auf der rechten Seite der Unterlippe.

Befund (10. VI. 1910): Grazil, mäßiger Ernährungszustand. Schwellung der Submaxillardrüsen und linken retroauricularen. Rachen-Nasenschleimhäute o. B. Gesicht: Auf der rechten Wange über dem Jochbein ca. zweimarkstückgroße, blaurote, derbe, unscharf begrenzte, leicht erhabene Stelle; im Herde 3 ziemlich scharfe Grübchen, die wohl von der früheren Kauterisierung herrühren. Bei Glasdruck einige bräunlich-gelbliche Pünktchen bemerkbar. Auf dem Nasenrücken, an der Stirn, in der Maxillargegend ebenso beschaffene Herde von Erbsen- bis Bohnengröße. Ähnliche Herde auf der rechten Seite der Unterlippe im Lippenrot und an den Ohren. Hände: An den Endphalangen der Finger Verdickung der Knochen; mäßige Krallenstellung. 11. I. 1914: 0,2 mg A.-T., keine Reaktion. 13. I. 1914: 1,0 mg A.-T. Keine Temperatursteigerung, lokale Reaktion. WaR. negativ. 16. I. 1914: Totale Excision des Herdes am linken Ohr. 19. I. 1914: 2,0 mg A.-T. Schwache Lokalreaktion. 27. I. 1914: Excision der Stelle am Mund und an der Maxillargegend.

22. I. 1916. *Wiederaufnahme. Befund:* Auf der rechten Wange apfelgroßer blauroter Herd, der in seinem vorderen Teil dicht aneinanderliegende Lupusknötchen zeigt. An der rechten Unterlippe, an der Nasenspitze, auf der Stirn eine ähnliche Läsion. Der Rand der rechten Ohrmuschel fungös entzündlich geschwollen, blaurot, ohne erkennbare Knötchen. Die linke Ohrmuschel zeigt die gleiche Affektion in geringerer Ausdehnung. Die Hände weisen die gleichen Mißbildungen auf wie vor 2 Jahren. Am Endglied des linken kleinen Fingers ein blauroter kleiner Herd mit Knötchen. Am linken Oberarm bestehen 3 taubeneigroße, blaßrote, leicht infiltrierte Stellen, Erythema nodosum ähnlich. Am rechten Unterarm ein gleicher Herd. In diesen Herden keine Knötchen.

Befund (3. II. 1919): Stirn abgeheilt. Nase ist dunkelrot verfärbt, geschwollen und fühlt sich weich an. Wange rechts teils Narben, teils noch lupoides Gewebe. Ohren, Unterlippe ähnlicher Befund wie auf der Nase. Die Endglieder sämtlicher Finger bläulichrot verfärbt und aufgetrieben, z. T. verkrüppelt.

23. II. 1922. Herde am linken Oberarm und rechten Unterarm verschwunden. Rechte Wange bläulichrot verfärbt, nicht infiltriert, von glänzender Oberfläche, die von einigen dünnen, narbig aussehenden, flachen Streifen durchzogen ist. Nirgends Knötchen nachweisbar, die Färbung verliert sich allmählich in der gesunden Haut, die Follikel am Rande des Herdes erweitert. Die Nase tiefblaurot, von ektatischen Venen durchzogen, polsterartig infiltriert, die Spitze bedeckt mit großen dünnen Schuppen, zeigt eine mit dickem Eiter gefüllte Pustel.

Über dem rechten Handgelenk auf der Radialseite des Vorderarmes kreisrunder, zweimarkstückgroßer, flacher, blaßroter Herd. Keine Knötchen.

Tuberkulinreaktion:

	human	bovin
Pirquet	—	—
Intradermoreaktion (0,1 mg)	—	ganz schwach positiv.
Subcutane Reaktion	—	—
Keine Herdreaktion	—	—

Röntgenbefund (9. III. 1922): *Lunge.* Beiderseitige Hilusdrüsentuberkulose. Hände: Schwere dystrophische Zerstörung der Fingerknochen. An den Endphalangen des 1., 2., 3. und 5. Fingers beider Hände der Knochen weitgehend rarefiziert, aufgebläht; nur geringe Reste der Knochensubstanz. Die Mittelphalangen 1, 2, 3 und 4 beiderseits sind gleichfalls rarefiziert, z. T. wie mit dem Locheisen ausgestanzte Defekte.

24. III. 1922: 0,2 mg A.-T.-Injektion. Leichte Stichreaktion, keine Temperaturerhöhung, subjektives Wohlbefinden.

Histologisch: (Stück aus dem linken Ohr) analog den früher geschilderten.

Tierversuch negativ.

Fall 6. Claus K., 41 Jahre alt. Hauterkrankung seit 6—7 Jahren.

Befund (4. VII. 1923): Ernährungszustand gut. Keine Drüsenschwellung. Sichtbare Schleimhäute o. B. Auf der Mitte der rechten Wange über fünfmarkstückgroßer, infiltrierter, nicht scharf abgesetzter, blauroter Herd, im Zentrum dunkler, an der Peripherie leicht rötlich gefärbt. Die Haut über dem Herd zeigt etwas erhöhten Glanz. Bei Glasdruck läßt die Färbung etwas nach, Knötchen oder sonstige Veränderungen nicht sichtbar. Ähnliche Herde am Nasenrücken, an den Nasenflügeln und in der Mitte der Stirn.

Histologie (Stück aus der Stirn): Befund analog den früher geschilderten.

Fall 7. Käthe M., 20jährige Arbeiterin. Eltern gesund, ebenso 6 Geschwister. Eine Schwester hat an nicht vereiternden Drüsen am Halse gelitten. Pat. selbst war immer gesund. August 1917 roter Herd auf der rechten Wange, 1918 zwei ähnliche Herde auf dem linken Oberarm, kurz darauf einer auf dem rechten Oberarm, ganz allmähliche Ausdehnung. Herbst 1918 Tuberkulinreaktion zweimal negativ.

Befund (13. II. 1919): Konstitution und Ernährung mäßig. Rachen etwas gerötet. Vergrößerung der Schilddrüse, leichter Exophthalmus. Handtellergroßes, flach erhabenes, tief sitzendes, blaurot gefärbtes, nicht scharf begrenztes, derbes Infiltrat auf der rechten Wange. Zwei ähnliche bohnengroße Herde an der Streckseite des linken Oberarmes, einer in der Mitte der Streckseite des rechten Oberarmes. Bei der Diaskopie der Herde keine Knötchen sichtbar. *A.-T.-Reaktion:* Pirquet positiv, Intradermoreaktion ($^1/_{10}$ mg) positiv. *Lungenbefund der Med. Klinik:* Keine Dämpfung, sehr rauhes Atmen über der ganzen Lunge, besonders in der rechten Spitze. Leichtes Geräusch an der Trachea beim Einatmen. Röntgenologisch: Schlechter Luftgehalt in beiden unteren Lappen, verstärkte Hiluszeichnung. 12. I. 1919. Excision der Herde an beiden Oberarmen. 2. I. 1924. Bis heute ausgeblieben. War 8 Monate bettlägerig wegen Gelenkrheumatismus. Die Herde auf der rechten Wange und rechten Oberarm sind etwas größer geworden. Zwei neue bohnengroße Herde am linken Arm, einer am rechten Oberarm. Bei Glasdruck keine Knötchen sichtbar.

Tuberkulinprobe (nach 48 Stunden):

	human	bovin
Pirquet	schwach positiv	schwach positiv
Intradermoreaktion (0,1 mg) . .	negativ	negativ
Subcutane Injektion (0,5 mg) . .	positiv, starke Rötung und Ödem	schwach positiv
Herdreaktion	andeutungsweise	keine allgem. Reaktion

7. I. 1924. Herd auf der rechten Wange deutlich abgeblaßt und abgeschwollen. 2,0 mg A.-T. subcutan. 9. I. 1924. Starke Herdreaktion, besonders auf der Wange. Keine Allgemeinreaktion. 16. I. 1924. 4,0 mg A.-T. 17. I. Starke Herdreaktion. 22. I. 1924. 4,0 mg A.-T. 23. I. Herdreaktion. Probeexcision auf der

rechten Wange. 30. I. Herd deutlich abgeblaßt, Infiltration geringer, 4,0 mg A.-T., subcutan. 31. I. 1924. Keine deutliche Reaktion. 7. II. 1924. 8,0 mg A.-T. 8. II. geringe Herdreaktion. 15. II. 1924. 15,0 mg A.-T. subcutan. 16. II. Stichreaktion positiv, ohne allgemeine Reaktion, am Herd leichte Rötung. 22. II. 1924 15,0 mg A.-T.-Injektion. 23. II. schwache Stichreaktion. Keine Herdreaktion. 29. II. 1924. 20 mg A.-T. Die Herde auf der rechten Wange und am rechten Oberarm viel blasser und weicher.

Röntgenbefund der Lunge. (Med. Klinik am 26. II. 1924): Spitzen o. B. R. Hilus umschriebene, walnußgroße Stelle, vielleicht wenig dichter. L. Hilus einige unscharfe begrenzte bis erbsengroße Herde. Im ganzen minimaler Befund.

Histologische Untersuchungen (2 Stücke, eins von der r. Wange, zwei aus dem l. Oberarm zeigen die gleichen histologischen Bilder, analog den früher beschriebenen).

Betrachten wir die oben beschriebenen Fälle, so weisen sie klinisch nur geringe Abweichungen auf und zeigen die gewöhnliche Lokalisation, nur im Fall 7 waren außer einer Läsion auf der rechten Wange Erythema induratum Bazin ähnliche Herde vorhanden, welche von den histologischen Bildern des Gesichtsherdes gar keine Abweichungen zeigten. Es könnte sich hier vielleicht um ein Erythema induratum Bazin handeln. In der Literatur findet sich ein solches Vorkommen bei *Klingmüllers* Fall 2 und *Jadassohns* Fall 2. Unser Fall stimmt mit dem *Jadassohn*schen Fall histologisch ganz überein (Abbildung im Mracekschen Handbuch).

Bei 2 von unseren 7 Fällen haben wir Knochenveränderungen beboachtet, und zwar in Fall 5, wo sich an den beiden Fingern schwere dystrophische Zerstörungen fanden, die zum Typus B II nach *Jüngling* gerechnet werden müssen. Bei dem Fall 1 fehlt leider eine röntgenologische Untersuchung, doch waren auch hier die klinischen Erscheinungen für Ostitis fibrosa cystica ganz typisch. Was nun die Natur der Knochendeformitäten anbelangt, so ergeben sich noch keine übereinstimmenden Ansichten. Teils nimmt man eine tuberkulöse Ätiologie, teils eine nichttuberkulöse an. Für die erste Ansicht spricht, daß *Jüngling* neuerdings bei 1 Fall tierexperimentell ein positives Resultat gewonnen hat. Bei Lupus pernio sind gegenüber der gewöhnlichen Tuberkulose oder den Tuberkuliden die Gefäße fast stets normal. *Gans* beobachtete eine ausgesprochene Endarteritis. Ich habe bei dem Fall 7 auch eine leichte Gefäßveränderung in den Infiltraten festgestellt, die in der Weise charakterisiert war, daß die Endothelien der kleinen Gefäße hier und da mehr oder weniger deutliche Vermehrung und Vorwölbung in das Lumen erkennen ließen.

Tierexperimente wurden in 3 Fällen (Fall 2, 3 und 5) ohne positive Ergebnisse ausgeführt.

Bei Fall 5 wurde röntgenologisch beiderseitige Hilusdrüsentuberkulose konstatiert, während in Fall 7 das eine Mal außer einem schlechten Luftgehalt der Lunge, insbesondere der Unterlappen gefelderte und

vermehrte Zeichnung des Hilus, das andere Mal im linken Hilus einige unscharf begrenzte bis erbsengroße Herde nachweisbar waren.

Klingmüller hat bei einem 24jährigen Kaufmann mit Lupus pernio eine deutliche örtliche Reaktion auf 1,0 und 5,0 mg A.-T. beobachtet. Dadurch ist *Klingmüller* zu dem Schluß gekommen, daß er den Lupus pernio den übrigen Formen der bewiesenen oder vermuteten Hauttuberkulosen zurechnet. Seitdem sind ähnliche Fälle, soweit ich die Literatur übersehe, noch nicht veröffentlicht worden.

Unsere Beobachtungen über Tuberkulinreaktionen ergeben folgendes: Pirquet war 1 mal (Fall 5) negativ, in Fall 7 schwach positiv, sowohl mit humanem als bovinem Tuberkulin. Intradermoreaktion: in Fall 5 (0,2 mg) mit humanem Tuberkulin negativ, mit bovinem ganz schwach positiv; bei Fall 7 1 mal mit A.-T. positiv, 2 mal negativ mit humanem und bovinem Tuberkulin (0,1 mg). Subcutane Einspritzung: In Fall 3 mit 0,2 und 2,0 mg A.-T. weder lokale noch allgemeine Reaktion; bei Fall 7 positiv mit A.-T., schwach positiv mit Perlsuchttuberkulin in Menge von 0,5 mg. Die Herdreaktion bei der subcutanen Einverleibung (Fall 1, 2, 5 und 7) wird unten näher erörtert. In Schnitten konnten keine säure- und alkoholfesten Bacillen gefunden werden (Fall 2, 3, 4, 5, 6 und 7).

Unter den eigenen Fällen wurden bei 4 (Fall 1, 2, 5 und 7) positive Herdreaktionen auf A.-T. beobachtet, schon bei der Einspritzung von 1,0 bzw. 2,0 mg ohne Allgemeinreaktion. Besonders ist hervorzuheben, daß Fall 7 bei steigenden Tuberkulindosen (2, 4, 8, 15, 20 mg) nicht nur jedesmal mehr oder weniger deutliche örtliche Reaktion zeigte, sondern daß die Konsistenz der Herde auch allmählich abnahm und ihre Farbe viel blasser wurde. Übrigens ließ sich bei einer kleinen grazilen, hereditär belasteten Patientin (Fall 5) röntgenologisch sichere beiderseitige Hilusdrüsentuberkulose nachweisen.

Einen Beweis für die tuberkulöse Ätiologie erbrachte *Gans*, der in einem typischen Fall von Lupus pernio tierexperimentell einen positiven Erfolg hatte. Unsere Tierimpfungen (Fall 2, 3 und 5) verliefen negativ.

Auf diese Gründe gestützt, dürfte man wohl behaupten, daß es sich beim Lupus pernio um ein Tuberkulid im Sinne *Jadassohns* handelt. Ob auch bei typischen Fällen der betreffenden Erkrankung noch andere ätiologische Ursachen mitspielen können, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit von *Nobl* (dieses Archiv **146**, 290. 1924) erschien nach Vollendung dieser Arbeit.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Kiel. — Direktor Professor Dr. *V. Klingmüller*.)

Über Lupus vulgaris disseminatus postexanthematicus.

Von
Dr. Chuho Tanimura, Osaka (Japan).

(Eingegangen am 28. August 1924.)

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. *Klingmüller* habe ich folgende 8 Fälle von disseminierter Hauttuberkulose im Kindesalter untersucht.

Fall 1. Martha K., 9jähr. Angeblich immer gesund, von Infektionskrankheiten nichts bekannt. Die Hauterkrankung begann vor etwa 4 Jahren an den Armen. Keine Tuberkulose in der Familie. Öfter soll das linke Kniegelenk angeschwollen gewesen sein, so daß das Kind bettlägerig war. *Befund* (2. XI. 1920): Munteres kräftiges Kind in ausgezeichnetem Ernährungszustand mit reichlichem Fettpolster. Auf beiden Wangen zwei markstückgroße, annähernd kreisrunde, scharf umschriebene, braunrote, über die Hautoberfläche stark hervorragende Herde von weicher matschiger Konsistenz, mit dünner glänzender, stellenweise schuppender Epithelschicht bedeckt. Unter dem Kinn, an der rechten Halsseite, auf den Streckseiten der oberen Extremitäten, besonders links, ähnliche Herde. Am rechten Oberarm, außen, dicht über dem Ellenbogen ein talergroßer Krankheitsherd, an den Unterarmen, und zwar überwiegend an den Streckseiten kleinere Herde. Rumpf frei. An der rechten Gesäßbacke zwei nebeneinander liegende, etwa markstückgroße Herde. Zwei etwa pfenniggroße Efflorescenzen auf der Innenseite des rechten Oberschenkels. Einige Herde auf den Unterschenkeln, die aber meist nicht die Größe der Herde auf den Armen erreichen. Leichte Rhinitis. Chronische hypertrophische Tonsillitis mit Pfröpfen. Halsdrüsen etwas vergrößert; ebenso, wenn auch geringer, die Inguinaldrüsen. Lungen perkutorisch, auscultatorisch und röntgenologisch normal. Andere Organe o. B. Im linken Kniegelenk mittelstarker Erguß, Bein in leichter Beugestellung, keine Schmerzen. 6. XI. Tuberkulinreaktion mit humanem und bovinem Tuberkulin: Pirquet positiv. Intradermal und subcutan ($^1/_{10}$ mg) örtlich und allgemein positiv. Erguß des linken Kniegelenkes stärker, das Kind klagt über Schmerzen beim Gehen, hält das Bein in Flexionsstellung und geht mit Spitzfuß. Offenbar Herdreaktion im Kniegelenk. Tuberkulinreaktion 2. X. 1922: Pirquet human +, bovin ++. Intracut. ($^1/_{10}$ mg) human +, bovin ++. Subcut. ($^4/_{10}$mg) human fast 0, bovin schwach positiv. 4. X. 1922. Starke Schwellung des linken Kniegelenks, Bewegung aktiv und passiv eingeschränkt. Der Erguß im linken Kniegelenk verschwindet, bildet sich aber nach erneuter Tuberkulinreaktion wieder. *Tuberkelbacillennachweis* in Schnitten, im Gewebssaft, in Quetschpräparaten und Tierversuch negativ. 10. III. 1921. Excision eines bohnengroßen Herdes oberhalb des rechten Knies. Im Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", Berlin wurden daraus Tb.-Bacillen des bovinen Typus gezüchtet.

Histologische Untersuchungen: 1. Erbsengroßes Knötchen vom linken Oberschenkel (4. XI. 1920). Cutis diffus infiltriert mit Epitheloidzellen und Lymphocyten, die letzteren umhüllen die seitlichen und unteren Grenzen des Infiltrates und dringen balkenartig in dasselbe ein, so daß verschieden große unregelmäßige Epitheloidzellenfelder entstehen; andererseits hat man den Eindruck, als ob eine große Anzahl von Tuberkeln miteinander konfluiert wären. Vereinzelte Riesenzellen, mäßige Menge von Plasmazellen zwischen den Lymphocyten. Die untere Grenze des Infiltrates sehr scharf. In der unteren Cutis, insbesondere um die Schweißdrüsen, mehr oder weniger deutliche Anhäufungen von Lymphocyten. In der Umgebung des Infiltrates strangförmige Herde, meist aus Lymphocyten bestehend, um die Gefäße, deren Wand mehr oder weniger deutlich verdickt ist. Hier und da erweiterte Blutcapillaren und Lymphgefäße in der subepithelialen Schicht. Das subcutane Fettgewebe z. T. infiltriert. Elastische und kollagene Fasern in den Infiltraten nicht mehr erkennbar; stellenweise Elasticaringe als Reste von Gefäßwänden. Über den Herden die Papillen ganz verstrichen, die Epidermis auf einige Zellagen verdünnt, Körnerschicht fehlt, in den seitlichen Partien leichte Akanthose, z. T. auch Verdickung und Verlängerung der Retezapfen. In der mäßig verdickten und z. T. parakeratotischen Hornschicht hier und da epidermoidale Pseudoabscesse. 2. Mit Pyrogallol behandelter Herd vom rechten Oberarm (11. II. 1921). In der Cutis Tuberkelherde, hauptsächlich aus Lymphocyten, nebst einer ziemlich großen Menge von Plasma- sowie größeren und kleineren typischen Riesenzellen bestehend. Zwischen den Tuberkeln junge Bindegewebszellen und Narbengewebe, hier und da auch herdweise Plasmazellenanhäufungen. Um die Schweißdrüsen mehr oder weniger deutliche Infiltration von Lymphocyten und Plasmazellen. Die Epidermis z. T. abgelöst und das Narbengewebe direkt bloßgelegt. 3. Etwa erbsengroßer Herd vom rechten äußeren Halsdreieck (4. X. 1922). Befund fast gleich dem von Nr. 1.

Fall 2. Emmi H., Arbeiterskind, 9 Jahre. Eltern und Geschwister gesund. Im Alter von 2 Jahren, im Anschluß an Masern, traten die jetzt vorhandenen Herde auf, die sich allmählich vergrößerten. Im Laufe der nächsten Jahre seien noch einige neue entstanden. Sonst sei das Kind noch nie krank gewesen. Seit einigen Wochen Entzündung des rechten Auges.

Befund (15. II. 1921): Leidlicher Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Conjunctivitis phlyctaenulosa am rechten Auge. Auf der rechten Wange zwei markstückgroße, mit Krusten bedeckte knötchenförmige Herde. Etwas kleinerer Herd am rechten Ohrläppchen. An der Außenseite des rechten Oberarmes, dicht über der Ellenbeuge, eine fünfmarkstückgroße, mit Krusten bedeckte Stelle, eine etwas kleinere dicht darunter und am vorderen Rand des Deltoideusansatzes. Am letzteren und an der Streckseite des Unterarms dicht unter dem Ellenbeugengelenk, mehrere zerstreut angeordnete linsengroße Lupusherde; auf Glasdruck deutliche Knötchen. Weitere Lupusherde in verschiedener Ausdehnung finden sich am linken Arm sowie an den Beinen und Füßen verstreut. 16. II. 1921. *Tuberkulinprobe* (nach 36 Stunden): Pirquet: human negativ, bovin schwach positiv. Intracut. ($^1/_{10}$ mg): human positiv, bovin stark positiv. Subcut. ($^1/_{10}$ mg): human positiv, bovin positiv. Deutliche Herdreaktion, besonders der in der Nähe der Impfstellen gelegenen Lupusherde. *Tuberkulinprobe* 17. II. 1921 (nach 48 Stunden): Intracutan: human stark positiv, bovin positiv. Subcutan: human schwach positiv, bovin positiv. Starke Herdreaktion. 10. III. 1921. Ein etwa pfennigstückgroßer Lupusherd von der Streckseite des linken Oberarmes excidiert und an das Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ geschickt. Der Tierversuch ergab Tuberkelbacillen des Typus bovinus.

Histologische Befunde: Tuberkulöser Aufbau des Infiltrates wie bei Fall 1. Nach *Konrich* wurden spärliche Bacillen nachgewiesen; Färbung nach *Ziehl-Neelson* negativ.

Fall 3. Käthe B., 9jähr. Mädchen. Eltern und zwei Geschwister gesund. Vor ungefähr 1 Jahr traten Lupusherde am linken Bein und an der linken Wange auf. Salbenbehandlung ohne Erfolg.

Befund (27. III. 1923): Guter Allgemeinzustand. Auf der Innenseite des linken Beines ein ca. markstückgroßer, scharf abgesetzter, mit Krusten bedeckter, knotiger Herd. Ebensolcher etwas kleinerer Knoten auf der Mitte der Hinterseite des linken Oberschenkels. Von der Mitte der linken Gesäßbacke bis zur Rima ani ein weiterer entzündlich geröteter und gering erhabener Lupusherd. Am Rumpf Lichen scrofulosorum. Weitere Lupusherde auf der linken Wange und der rechten Ohrmuschel. In der rechten Hohlhand, der linken Achselhöhle und auf der linken kleinen Zehe Lupusherde mit verrukösen Auflagerungen. Röntgenbefund der Lungen: Rechte Spitze im ganzen trüber als links; allerkleinste Strangzeichnung darin erkennbar mit kaum stecknadelkopfgroßen, eben wahrnehmbaren Herden. *Tuberkulinprobe.* Pirquet: human schwach positiv, bovin schwach positiv. Subcutan: human stark positiv, bovin stark positiv. WaR. und Sachs-Georgi negativ. Excision des Herdes auf der linken Gesäßhälfte. Die bakteriologische Untersuchung im „Institut Koch" ergibt Typus humanus.

4. VI. bis 4. VII. A.-T. $^1/_2$—3 mg subcutan. Nach den Injektionen: Rötung der alten Injektionsstellen. Herdreaktion an den Narben und der Transplantationsstelle. Wiederauftreten von Lichen scrofulosorum am Rücken und an den Seiten des Rumpfes.

Histologische Untersuchungen: 1. (29. III. 1923 bohnengroßer ovaler, etwas erhabener, mit Krusten bedeckter Herd). Die histologischen Veränderungen zeigen fast denselben Befund wie bei den vorigen Fällen. Untersuchung auf Tuberkelbacillen nach *Konrich* negativ. 2. (12. VI. 1923 Stück aus dem Lupusherd auf der linken Gesäßhälfte.) In der Cutis, z. T. auch im subcutanen Fettgewebe tuberkulöse Infiltration, meist herdweise, hier und da konfluierend und diffus. Tuberkelbacillen in Schnitten nicht nachgewiesen. 3. Lupusherde des linken Oberschenkels. 4. Herde am linken Unterschenkel und in der linken Achselhöhle. Diese beiden Herde zeigen keine Abweichungen von den histologischen Bildern von Nr. 2. Tuberkelbacillennachweis negativ. 5. Am rechten Oberschenkel aus einer Transplantationsnarbe nach Totalexstirpation eines Herdes. Die Narbe reagierte wiederholt auf Tuberkulin. Epidermis keine Veränderungen. Durch die ganze Schicht der Cutis, besonders in der mittleren und tiefen Zone derselben, zieht eine große Menge von zarten strangartigen perivasculären Infiltraten, die hauptsächlich aus Lymphocyten, nebst ziemlich zahlreichen Plasmazellen und wenigen Epitheloid- und Mast-, doch ohne Riesenzellen bestehen. Ebensolche spärliche Zellanhäufungen um die Haarfollikel, Schweißdrüsen herum sichtbar. Zwischen diesen Infiltraten, insbesondere in der oberen Cutisschicht deutliche Wucherung von jungen Bindegewebszellen.

Fall 4. Erna M., 13jähr. Eltern leben, beide nie lungenkrank. Zwei Geschwister angeblich gesund. Früher Masern. Im Herbst 1913 sollen kleine rote Stellen zuerst am linken Unterarm aufgetreten sein, bald darauf auch am übrigen Körper, besonders in der Glutäalgegend, dann am linken Oberarm, zuletzt am Bein und rechten Oberarm.

Befund (13. V. 1914): Guter Ernährungszustand. Augen und Zähne keine scrofulösen Zeichen. Submaxillardrüsen bohnengroß. Innere Organe o. B. An den Extremitäten mit Freilassung des Stammes und Kopfes disseminierte Eruption lupöser Herde von Bohnen- bis Talergröße. Im ganzen finden sich 13 teils

schuppende, teils verruköse, teils mit Krusten bedeckte Herde. Urin o. B. 14. V. A.-T. 1 mg subcutan. 15. V. Herdreaktion.

19. VI. 1917 *Wiederaufnahme. Befund:* Je ein walnuß- bis taubeneigroßer, braunroter, z. T. zentral vernarbter Herd an der Ulnarseite des linken Unterarmes, an der Radialseite des linken Ellenbogens. Am rechten Oberarm ein erbsengroßer Knoten. An den Beinen mehrere kleinere Narben, nach Pyrogallolbehandlung. Lungen normal. 20. VI. 0,2 ccm Terpentinöl. Abends deutliche Herdreaktion. *Tierversuch negativ.*

Histologische Befunde: Einige erbsen- bis linsengroße, flach erhabene Knötchen vom linken Oberschenkel. Der Befund erinnert an den bei Lupus miliaris disseminatus faciei. In der Cutis sieht man einige Tuberkelherde, deren größere von der Epidermis bis zur Zone der Knäueldrüsen reichen und z. T. miteinander konfluieren. Randständige Lymphocyten, zentrale Epitheloidzellen mit mehr oder weniger zahlreichen Riesen-, Plasma- und Mastzellen und polynucleären Leukocyten. Nirgends Verkäsung. Keine elastischen und kollagenen Fasern in den Herden. In der Umgebung dieser Infiltrate strangartige oder rundliche, mitunter auch typische Riesenzellen enthaltende Zellanhäufungen, meist den Gefäßen entlang, deren Wand größtenteils verdickt und deren Lumen hier und da obliteriert ist. Ähnliche Zellinfiltrate um die Schweißdrüsen und im subcutanen Fettgewebe. In den Tuberkelherden sind die Blutcapillaren und Lymphspalten hier und da erweitert und z. T. mit Blutzellen gefüllt. Auch in den Papillarkörpern leichte Erweiterung der Capillaren und perivasculäre Zellwucherung. Epidermis vorgewölbt, verdünnt, Papillen verstrichen. Außerhalb der Infiltrate sind die Retezapfen hier und da verlängert. Körnerschicht ein- bis zweireihig und Mangel an Keratohyalinkörnchen. Hornschicht im allgemeinen verdickt, z. T. parakeratotisch. Tuberkelbacillen in Schnitten (nach *Konrich*) nicht nachgewiesen.

Fall 5. Juliane P., 13jähr. Kind. Vorgeschichte o. B., nur ein Onkel starb mit 20 Jahren an tuberkulöser Drüsenerkrankung. Im Alter von 6 Jahren Masern, später Augenentzündung und Auftreten von verschiedenen, gleich aussehenden Efflorescenzen über rechtem Auge, rechtem Ellenbogen, rechter Handfläche, Stirn und linkem Arm. Später heilten sie unter Narbenbildung von selbst ab, außer denen am rechten Ellenbogen und linken Arm.

Befund (10. II. 1913): Gut genährtes, kräftiges Kind. Auf der Vorderseite der linken Ellenbeuge markstückgroße, etwas pigmentierte Narbe. Kleinere weiße, scharf begrenzte Narben über der rechten Augenbraue, auf Stirn und rechtem Handteller. In der linken Ellenbogengegend zwei mit Krusten bedeckte, unregelmäßig begrenzte Lupusherde. 11. II. 0,5 mg A.-T. Am nächsten Tag Lokalreaktion deutlich, Temperatur 37,3°. 13. II. 0,1 mg A.-T. Keine Lokalreaktion. Temperatur 37,7°. 16. II. A.-T. 0,5 mg. Lokalreaktion deutlich. Temperatur 37,8°. *Tierversuch* negativ.

Histologischer Befund: Markstückgroßer Herd vom linken Oberarm (13. III. 1913). Im großen und ganzen sind die histologischen Bilder gleich denen der Falles 1, Nr. 1 und Fall 2, Nr. 1. Tuberkelbacillenfärbung nach *Konrich* mißlungen.

Fall 6. Walter H., 4jähr. Kind. *Vorgeschichte:* 3 Geschwister sind gesund. Anfang März dieses Jahres (1911) hatte er Masern durchgemacht, nach deren Abheilung sich ein Ausschlag am ganzen Körper zeigte. *Befund* (29. V. 1911). Seit mehreren Wochen wegen Conjunctivitis in Behandlung. Gelbe Präcipitatsalbe ohne Erfolg. Erhebliche Lichtscheu. Fast über den ganzen Körper mit Ausnahme von Gesicht, Händen und Füßen stecknadelkopf- bis erbsengroßes maculo-papulöses Exanthem. Die Maculae zeigen einen ganz blassen Farbenton, während die Papeln, welche stellenweise mit feinen Schüppchen bedeckt sind, dunkelrot gefärbt sind. Die Efflorescenzen sind von luetischen schwer zu unter-

scheiden, zweimal wiederholte WaR. jedoch negativ. Cervical- und Inguinaldrüsen erbsengroß, nicht hart. Schleimhäute intakt. Therapie: 0,25 ccm 1 proz. Sublimatlösung. Am nächsten Tag die Efflorescenzen viel deutlicher, und auch am folgenden Tag zeigen die Papeln noch eine deutliche Reaktion. 31. V. und 2. VI. 0,5 resp. 1,0 ccm der 1 proz. Sublimatlösung. 4. VI. Exanthem und Lichtscheu verschwunden, Drüsenschwellung nicht beeinflußt. Anfang 1912 dieselbe Conjunctivitis. Februar desselben Jahres nochmals universelles maculo-papulöses Exanthem von etwas geringerer Ausdehnung; dieselben Körperteile befallen. Die Papeln sitzen tiefer in der Cutis und haben stellenweise schon zu feinen Defekten geführt. Sie erinnern nach Farbe, Form und Sitz an Tuberkulide. Allgemeine Reaktion auf 0,05 mg A.-T. gering, aber typische Herdreaktion. 1. VIII. 1912. Verschlimmerung der Conjunctivitis und Auftreten eines disseminierten Exanthems. Auf Asurol prompte Besserung der Conjunctivitis und Schwinden des Exanthems. 1. IX. Auf den Extremitäten zahlreiche typische Lupusknötchen (Bericht des Arztes).

Aufnahme 18. IX. 1912. Ernährungszustand gut, Gesichtsausdruck der eines skrofulösen Kindes. Halsdrüsen deutlich fühlbar. Über den ganzen Körper zerstreut über 30 lupöse mit dicken Krusten bedeckte Efflorescenzen von Stecknadelkopf-, Erbsen- bis Zehnpfennigstückgröße. Auf der Brust Lichen scrofulosorum. 23. IX. 0,05 mg A.-T. subcutan. 24. IX. Deutliche Herdreaktion. Starkes Auftreten von L. scrofulosorum auf Brust und Rücken. 12. XI. 0,05 mg A.-T. subcutan. Keine Reaktion. 15. XI. 0,3 mg A.-T. subcutan. 16. XI. Temperatur 39,4°. Starke Abgeschlagenheit. L. scrofulosorum außerordentlich deutlich, auch die übrigen Herde reagieren mit starker Rötung und Schwellung. Tuberkelbacillen in Schnitten und tierexperimentell negativ.

Histologische Untersuchungen: 1. Stecknadelkopfgroßes Knötchen vom Bauche. 2. Etwas größeres Knötchen vom rechten Oberschenkel (17. II. 1912). a) Subepithelial ziemlich zahlreiche strangartige, hauptsächlich aus Lymphocyten bestehende Infiltrate an den Gefäßen, deren Endothel teilweise gewuchert ist. Papillarkörper verdickt und verlängert, einige freie Erythrocyten, leichtes Ödem und erweiterte Capillaren. Perivasculäre Infiltrate hier und da auch in der mittleren Schicht der Cutis. Retezapfen leicht ödematös, ziemlich deutlich verlängert, verzweigt und bisweilen mit Leukocyten durchsetzt. Körnerschicht fehlt. Hornschicht mehr oder weniger verdickt, größtenteils parakeratotisch, hier und da Pseudoabscesse. b) In der mittleren Schicht der Cutis typischer Tuberkel. Sonstiger Befund wie oben. 3. Zehnpfennigstückgroßer Herd vom rechten Ellenbogen (12. XI. 1912). Im großen und ganzen ist dieser Befund gleich wie Fall 3, Nr. 2, 4. Pfennigstückgroßer Herd vom linken Oberschenkel (13. VI. 1913). Fast die selben Veränderungen wie Fall 1, Nr. 1 und Fall 2, Nr. 1. Bei 2 und 3 Tuberkelbacillen in Schnitten nicht nachgewiesen.

Fall 7. Hans G., 12 Jahre. Als Kind Masern und Lungenentzündung, sonst angeblich immer gesund. *Befund* (23. IV. 1918): Narben und einige lupöse Herde am Halse, am linken Ellenbogen und Unterarm. Auf der Innenfläche des linken Oberschenkels handtellergroße, ulcerierte lupöse Wundfläche, deren Umgebung ekzematös. Der linke Oberschenkel stark angeschwollen. Auf Bauch und Rücken teils papulo-pustulöser, teils lentikulärer Lichen scrofulosorum. 24. VI. $^1/_{10}$ mg A.-T. subcutan. 25. VI. Pirquet positiv. Örtliche Herdreaktion. 14. V. Phthisis pulmonum (Med. Klinik). 22. V. bis 28. VI. 7 mal Ol. terebinth. inj. (0,03—0,05) drei Röntgenbestrahlungen. Lichen scrofulosorum völlig verschwunden. 5. VII. Pat. sieht gut aus. Die Krankheitsherde am Hals, linkem Oberschenkel und Ellenbogen sind abgeheilt. Die Schwellung des linken Oberschenkels nur noch ganz gering. Entlassen.

Wiederaufnahme (18. IX. 1918). *Befund:* Um beide Augen ekzematöse, nässende Flächen, Tuberkelknötchen nicht nachzuweisen. Vor dem linken Ohr exulcerierter Lupus. Auf dem Brustbein ein dreimarkstückgroßer Lupusherd mit zahlreichen Lupusknötchen. Der Herd am linken Ellenbogen ebenfalls stark gereizt und ulceriert, das Gelenk aktiv nicht ganz zu strecken. Die lupöse Stelle am linken Oberschenkel stark angeschwollen, ulceriert, bedeutend größer geworden, greift jetzt auf die Rückseite über. In den Leistenbeugen, am Scrotum und Penis zahlreiche entzündliche Knötchen (Dermatitis). Am Körper Lichen scrofulosorum.

2. I. 1920. *Wiederaufnahme* in schlechtem Zustand. Über dem linken Ellenbogen und am linken Oberschenkel handtellergroße Lupusherde. Etwa daumenballengroßer Herd über dem Brustbeinansatz. An der linken Halsseite, unterhalb des linken Ohres und am linken Ohr Lupusnarben mit einzelnen Efflorescenzen. Hornhautentzündung des rechten Auges. Kleiderläuse. WaR. negativ. Pirquet und Ponndorf positiv. *Histologisch:* Herd vom linken Oberschenkel. Die Bilder sind fast dieselben wie die des Falles 3, Nr. 2. Tuberkelbacillennachweis nicht gelungen.

Fall 8. Wolfgang H., 5 Jahre. Familienanamnese ohne Belang. Bisher gesund. Vor einigen Monaten Masern, daran anschließend Exanthem an Gesicht und Extremitäten. *Befund* (2. IX. 1911): An den Wangen, Ohren, Seitenteilen des Halses, unterhalb der Clavicula und an den beiden Extremitäten (insbesondere auf den oberen und dem linken Oberschenkel) zerstreute, mit ziemlich dicken Krusten bedeckte zehnpfennig- bis markstückgroße Lupusherde. Erwähnenswert ist, daß dieser Fall 10 Jahre lang von April 1911 bis Mai 1921 mit allen physikalisch-therapeutischen Methoden (Quarzlampe, Höhensonne, Röntgen und Radium) behandelt und zur Heilung gebracht wurde. In bezug auf die Reaktionsintensität zeigte sowohl humanes als auch bovines Tuberkulin keinen bedeutenden Unterschied bei der Pirquetschen intra- und subcutanen Impfung. Allgemeine und Herdreaktion positiv. *Histologische Untersuchung:* Markstückgroßer Herd vom linken Vorderarm. Dieselben Bilder wie Fall 3, Nr. 2. Tuberkelbacillen in Schnitten negativ.

In obiger Zusammenstellung sind 8 Fälle von Lupus vulgaris beschrieben, und zwar:

Nr.	Geschlecht	Alter	nach Masern	Tbk.-Bac.	Tierimpfung
1.	weibl.	9	—	—	+ Typ. bov.
2.	weibl.	9	ja	+	+ Typ. bov.
3.	weibl.	9	—	—	+ Typ. hum.
4.	weibl.	13	—	—	—
5.	weibl.	13	ja	—	—
6.	männl.	4	ja	—	—
7.	männl.	12	—	—	—
8.	männl.	5	ja	—	—

Allgemein bekannt ist, daß diese lupöse Form sehr oft im Anschluß an akute Infektionskrankheiten, besonders Masern auftritt (*Strandberg*, *Labernadie*, *Du Castel*, *Abraham*, *Adamson*, *Vepers*, *Pernet*, *Popper*, *Brunsgaard*, *Sundt*, *Heuck* u. a.). Man nennt diese Form daher zweckmäßig Lupus vulgaris disseminatus postexanthematicus. Bei dieser Erkrankung pflegen die Herde disseminiert, meist symmetrisch an den

Extremitäten und dem Rumpfe aufzutreten, seltener im Gesicht. Meist sind es stecknadelkopf-, zehnpfennig- bis markstückgroße Knötchen resp. Knoten neben ulcerösen und verrukösen Herden. Betont sei das an Syphilis erinnernde maculo-papulöse Exanthem in Fall 6, das auf Quecksilber reagierte, wenn auch die Rezidive nicht vermieden wurden. Lupus miliaris disseminatus faciei tritt in der überwiegenden Mehrzahl bei Erwachsenen auf, meine Fälle in Japan vor allem bei jugendlichen männlichen Personen.

Was nun die histologischen Befunde anbelangt, so handelt es sich um circumscripte Tuberkelherde in der Cutisschicht. Die Bilder kleinerer Knötchen (wie Fall 4 und 6) decken sich mit denen des Lupus miliaris disseminatus faciei. Selbst in den größeren Knoten (Fall 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 8) habe ich gefunden, daß sie histologisch keine bedeutenden Abweichungen von dem disseminierten Miliarlupus zeigen bis auf die Verkäsung. Es scheinen also diese Lupusformen sowohl klinisch als auch histologisch in sehr innigen Beziehungen zu stehen. Gleichwohl scheint es mir berechtigt, sie als 2 Dermatosen auseinanderzuhalten, wie auch *L. Kumer* es tut wegen der Lokalisation, der klinischen Erscheinungen und des Auftretens im verschiedenen Lebensalter.

Wegen der Pathogenese des Lupus vulgaris disseminatus stimmen die Ansichten der Autoren darin überein, daß die Verbreitung der Tuberkelbacillen auf dem Blutwege angenommen wird, mit Ausnahme von *Vereß*, der die Inokulationsnatur behauptet.

Nur 1 mal fand ich im Schnittpräparat Bacillen. Tierversuche, die bei uns in fast allen Fällen ausgeführt wurden, waren negativ, jedoch wurden aus dem von uns eingesandten Material im Institut „Robert Koch" 3 mal Tuberkelbacillen gezüchtet, und zwar 2 mal (Fall 1 und 2) boviner, 1 mal (Fall 3) humaner Typus.

Lupus vulgaris disseminatus im Kindesalter ist also eine durch die hämatogene Aussaat von Bacillen entstandene Hauttuberkulose (humaner und boviner Typus).

Die Verhältnisse zwischen der Infektion von verschiedenen Typen Tuberkelbacillen und der Reaktionsintensität der betreffenden Tuberkuline ist eine interessante Frage.

Heuser hat bei einem Fall von Tuberculosis cutis verrucosa und tuberkulöser Lymphangitis, hervorgerufen durch Rindertuberkelbacillen, beobachtet, daß die Impfung nach Pirquet mit A.-T. und Rindertuberkulin positiv war, und zwar mit letzterem bedeutend stärker. *Fönss* hat ausgesprochen: „Sämtliche cutane Impfungen mit humanem und bovinem Tuberkulin sind nach dem hier vorliegenden Material völlig außerstande, bei einer Hauttuberkulose — besonders Lupus vulgaris — festzustellen, ob die Infektion mit humanen oder bovinen Bacillen erfolgte." *Makert* bemerkte bei der Intracutanimpfung des Alt- und Perlsuchttuberkulins für die Hauttuberkulose, daß dabei ein doppelt so hoher Prozentsatz als bei anderen Hautkrankheiten ein Überwiegen der Reaktion auf Perlsuchttuberkulin zeigte.

Bei den 3 Fällen, in denen Tuberkelbacillen gezüchtet wurden, haben wir mit A.-T. und Perlsuchttuberkulin eingehend diese Beziehung geprüft. Der Fall 3 (mit humanem Typ) hat sich bei der subcutanen Impfung ($^1/_{10}$ mg) von A.-T. stark positiv und durch Perlsuchttuberkulin positiv gezeigt, während die Pirquetsche Reaktion mittels der beiden Tuberkuline schwach positiv ausfiel. Bei dem 2. Fall mit bovinen Bacillen reagierte einmal Pirquetsche und intracutane Impfung ($^1/_{10}$ mg) von bovinem Tuberkulin viel stärker als humanes, die subcutane Injektion jedoch war fast gleich. Das andere Mal trat die Intradermoreaktion durch Perlsuchttuberkulin etwas schwächer als die humane auf, während das subcutan injizierte Rindertuberkulin viel stärker reagierte als das andere. In Fall 1, bei dem bovine Tuberkelbacillen gefunden wurden, zeigte sich 1 mal gar kein Unterschied zwischen der Reaktionsintensität mittels der beiden Tuberkuline, sowohl bei der Pirquetschen Impfung als auch subcutaner resp. intracutaner Injektion, das andere Mal traten jedoch alle diese Injektionen viel ausgeprägter durch das bovine Tuberkulin hervor. Bei dem Fall 3 zeigten sich gar keine graduellen Verschiedenheiten.

Nach diesen Befunden scheint die Möglichkeit vorhanden zu sein, durch die Tuberkulinimpfung die Art der Tuberkelbacillen feststellen zu können, doch bedarf dieses Thema weiterer ausgedehnter Untersuchungen.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau. — Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn.*)

Corymbiforme und kokardenförmige Psoriasis.

Von

Dr. Kurt Wiener,
Hautarzt in Breslau.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. September 1924.)

1. Mädchen, 13 Jahre (bereits von *Hinrichs* in der Schles. Dermatol. Ges. am 9. II. 1923 vorgestellt). Seit etwa $^1/_2$ Jahr ausgedehnte frische Psoriasis auf dem behaarten Kopf und am Körper. Neben zahlreichen typischen Herden von verschiedener Größe am linken Oberarm ein dreimarkstückgroßer Herd mit starker Schuppenauflagerung, im größten Teil seines Umfanges von einer etwa $^1/_2$ cm breiten freien Zone umgeben, die nach außen von einer Reihe ziemlich unregelmäßig angeordneter lentikulärer Efflorescenzen begrenzt ist.



Abb. 1.

Es handelt sich also um eine „*corymbiforme*" Anordnung von Efflorescenzen, die von einer zentralen, älteren durch eine freie intermediäre Zone getrennt sind. Der Fall entspricht im wesentlichen dem von *Kagelmann* vor kurzem veröffentlichten und von *Lennhoff* vorher in der Magdeburger Med. Ges. vorgestellten.

2. 61 jähriger Mann (aus meiner Privatpraxis). Im Kriege einmal weiß schuppender Ausschlag an den Händen. Seit einigen Wochen am Körper, besonders am Rücken zahlreiche stecknadelkopfgroße bis kleinnummuläre typische Psoriasisefflorescenzen; im Kreuz und in der Lendengegend eine Reihe von etwa pfenniggroßen Herden, die anders konfiguriert sind, aber zweifellos zur Psoriasis gehören: zentraler schuppentragender Fleck von etwa Linsengröße, von einer 1—2 cm breiten freien Zone umgeben. Nach außen davon ein z. T. recht scharf gezogener Kreis oder Kreisbogen, der aus aneinandergereihten, teilweise konfluierten, offenbar jungen Herdchen besteht. Bei einigen Efflorescenzen folgt auf diesen Ring wieder eine zweite freie Zone, dann wieder ein Ring ähnlicher Art, ja teilweise ist sogar eine dritte freie Zone und ein dritter Ring angedeutet. Es resultiert also eine deutliche *Kokardenform.* Diese ist manchmal unregelmäßig, nur durch in gewissem Abstande von der Zentralefflorescenz oder von dem innersten Ring ausgesprengte Fleckchen angedeutet. Es sind also Übergänge zur corymbiformen Anordnung vorhanden.

Übliche Behandlung mit Chrysarobin, Arsen usw. Gute Heilungstendenz.

Diese beiden in ihrer Anordnung seltenen Fälle geben Gelegenheit, mit einigen Worten auf die allgemein-pathologische Bedeutung solcher Gestaltungen hinzuweisen.

Von wem der Ausdruck „*corymbiform*", d. h. doldenförmig, stammt, war mir nicht möglich festzustellen. Er muß bereits 1890 gang und gäbe gewesen sein, denn *Mauriac* wendet ihn in diesem Jahre bereits an und scheint ihn als allgemein bekannt vorauszusetzen. Er schildert bei den papulösen Syphiliden

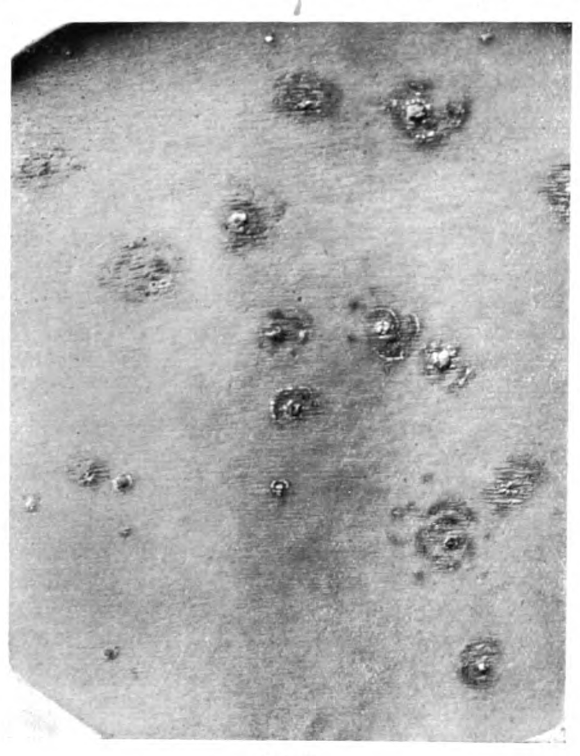


Abb. 2.

als „Forme irisée ou en cocarde" eine Anordnung, bei der eine zentrale Papel von einem braunroten Hof sonst gesunder Haut umgeben ist, der seinerseits wieder nach außen von einem erhabenen, feinen linearen oder aus Einzelknötchen bestehenden Rande begrenzt ist. Denkt man sich die zentrale Papel vergrößert und um sie herum in einem Umkreis von wechselndem Radius ungefähr in gleicher Entfernung voneinander andere plane kleine Knötchen, so entsteht die Forme stellaire ou en corymbe. Die Haut, welche die Papeln trennt, ist gesund im Gegensatz zum Syphilid „en cocarde", bei dem sie als Ausdruck einer überstandenen Krankheit pigmentiert ist.

Fournier (1899) erwähnt folgende uns hier interessierende Formen des papulösen Syphilids: „S. circinée concentrique, en cocarde", mit konzentrischen Ringen um ein papulöses Zentrum, mit gesunder intermediärer Zone. Handelt es sich um Teile von Ringen, so spricht er von „Syph. arciforme concentrique". „Syph. en

corymbe" nennt er jene Form des gruppierten papulösen Syphilids, bei dem sich um eine große zentrale Papel kleine Papeln anordnen. Er bemängelt bereits den letzteren Ausdruck, wendet ihn aber an, da er schon „geheiligt" ist. Er hält den Vergleich mit einem Sonnensystem, um dessen Zentralsonne sich die Satelliten gruppieren, für besser, allerdings für „sehr anmaßend".

Jadassohn machte zuerst auf die allgemeine immunpathologische Bedeutung der eigenartigen Anordnung aufmerksam, der *Lesser* den Namen „Bombensyphilid" gegeben hatte. Er sah in ihr den Ausdruck einer lokalen Immunisierung in unmittelbarer Nähe der primären zentralen Efflorescenzen. Durch Keimverschleppung auf dem Lymphwege entständen vom Zentrum aus metastatische Efflorescenzen, die sich aber in unmittelbarer Nähe der zentralen Papel unter dem Einfluß der lokalen Immunität nicht zu der gleichen Höhe ausbilden können. Aus diesen Umständen resultiert dann die corymbiforme Anordnung mit ihren charakteristischen Elementen: ältere Zentralefflorescenzen, (ev.) gesunde intermediäre Zone, ausgesprengte jüngere Efflorescenzen, die kleiner bleiben, in der Umgebung.

Versteht man unter corymbiformer Anordnung eine Konfiguration mit diesen Kennzeichen (die intermediäre Zone kann gelegentlich fehlen), so wird man trotz des schlechten Vergleichs am besten tun, den Terminus beizubehalten, der uns heute noch mehr „geheiligt" ist als vor 25 Jahren. Der Vergleich mit einer Dolde ist schlecht, weil er die zentrale Efflorescenz nicht berücksichtigt. Der Vergleich mit einer Zentralsonne und ihren Satelliten läßt die intermediäre Zone außer acht.

Zwischen der kokardenförmigen und der corymbiformen Anordnung besteht ein prinzipieller Unterschied. Die Kokardenform entsteht aus einer am Rande fortschreitenden und zentral abheilenden Efflorescenz. Die erkrankten Stellen werden lokal für eine kurze Zeit immun. Bald nimmt aber der lokale Schutz ab, und zwar zuerst im Zentrum, an der Stelle, wo er bereits am längsten dauert, und damit ist die Möglichkeit eines Rezidivs in loco gegeben. Wiederholt sich der Vorgang — peripheres Fortschreiten, zentrales Abheilen, zentrales Rezidiv — regelmäßig, so entstehen nach außen wandernde, konzentrische Ringe, wie wir sie am schönsten ausgebildet bei der Körpertrichophytie sehen. Dauern die Zeiten bis zum Wiedererkranken in den einzelnen durchschrittenen Gebieten verschieden lange, sei es wegen verschiedener Reaktion der Terrains, sei es wegen Fehlens virulenter Keime, so entstehen unregelmäßige Rezidive in loco, wie wir sie am häufigsten bei der Psoriasis, aber auch beim Lupus, der Tbc. verrucosa cutis und seltener der tuberoserpiginösen Lues sehen. Bei der kokardenförmigen Anordnung erstreckt sich die Immunität nur auf die bereits erkrankt gewesenen Gebiete. Bei der corymbiformen Konfiguration dagegen strahlt sie von der primären Zentralefflorescenz in die gesunde Umgebung aus und bewirkt in unmittelbarer Nähe des Strahlungszentrums völlige, in einer gewissen Entfernung relative Immunität, die nur die Bildung kleiner Efflorescenzen zuläßt. Wir sind gewohnt, Immunitätsvorgänge wie die beschriebenen auf Infektionen zurückzuführen, da man sie bei einer Anzahl sicherer Infektionskrankheiten gefunden hat. Das sind in erster Linie die Lues, die Tuberkulose (*Jadassohn*), die

Trichophytie (*Saeves*), die Hautleishmaniose (*M. Jessner*), die Frambösie (neue japanische Arbeit). Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit können wir umgekehrt aus dem Vorkommen einer corymbiformen Anordnung von Efflorescenzen auf die infektiöse Natur einer Erkrankung schließen. Das ist der Fall beim Lichen ruber (*Hallopeau*, *Leschinski*, *Jadassohn*) und bei der Psoriasis. Fälle, wie die meinigen, haben also in dieser Richtung eine Bedeutung; sie zeigen aber auch, wie sehr die individuellen Differenzen lokaler Immunisierungsvorgänge zu Differenzen im klinischen Bilde führen können.

Literatur.

Brocq, Traité élémentaire etc. Paris 1907. — *Jadassohn*, 3. Internat. Dermatol.-Kongreß 1896. — *Jadassohn*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **86**, 45. — *Jadassohn*, In Dariers Grundriß, S. 280. — *Jadassohn*, Atypien bei Psoriasis. Berl. Klinik 1897. — *Fournier, A.*, Traité d. l. Syph. Paris 1899, S. 315. — *Hinrichs*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**, 8. — *Hallopeau*, siehe bei *Jadassohn*. — *Jessner, Max*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144** und **130**. — *Kagelmann*, Klin. Wochenschr. 1921, Nr. 51. — *Leschinski*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**; siehe dort weitere Literatur. — *Mauriac*, Syph. prim. et Syph. sec. Paris 1890, S. 550. — *Saeves, Inge*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**. — *Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1923;* Corymbiforme Frambösie.

Zur Kenntnis der Ätiologie und der strukturellen Architektonik der Warze (Verruca vulgaris).

Von
Privatdozent Dr. **B. Lipschütz.**

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. September 1924.)

I.

Seitdem die Übertragbarkeit der Warzen festgestellt worden ist, ist über ihre Ätiologie nur sehr wenig gearbeitet worden (Literatur bei *Jadassohn*, Benigne Epitheliome, Archiv, Bd. 117).

Ich selbst habe, wie bereits in meiner IX. Mitteilung über Chlamydozoa-Strongyloplasmen (Arch. f. Derm. 1924) hervorgehoben wurde, in einem 1920 in der Wiener dermatologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag über „die Ätiologie des Herpes zoster" die Hypothese aufgestellt, daß möglicherweise noch eine Reihe weiterer Hautkrankheiten mit bisher unbekannt gebliebener Ätiologie durch Erreger bedingt sein dürfte, die in die *Karyooikongruppe* der Chlamydozoa-Strongyloplasmen gehören, und somit wurde *die Rolle des Zellkernparasitismus* in der Erforschung der Ätiologie einer Reihe von Dermatosen zur Diskussion gestellt. In meinem Vortrage hatte ich vornehmlich auf zwei infektiöse Akanthome — das *Condyloma acuminatum* und die *Warzen* — hingewiesen.

Die positiven Befunde, zu denen ich auf Grund dieser vorgefaßten Meinung beim Condyloma acuminatum gelangt bin, haben mich veranlaßt, mit gleicher Arbeitstechnik an das Studium der Warzen heranzutreten. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die sich ganz auf die *Verruca vulgaris* beschränken, soll im Folgenden berichtet werden.

Über die *Histologie* der Warze liegen bisher nur spärliche Untersuchungen von *Kühnemann, Dubreuilh* und *Unna* vor.

Die ältere Literatur hat *Kühnemann* genau zusammengestellt, sie ist jedoch für vorliegende Untersuchungen — bis auf die bekannten Anschauungen von *Auspitz* über Ursprung und Typus der Oberhauterkrankungen — belanglos.

Unna definiert in seinem Meisterwerk die Warze präzis als „ein herdweise auftretendes, akquiriertes Akanthom infektiöser Natur mit sofort hinzutretender Hyperkeratose" und unterscheidet *drei* Entwicklungsstadien der Warze (Beginn, Acme und Rückgang), mit denen ich mich im Laufe der Ausführungen dieser Arbeit noch werde beschäftigen müssen.

Sowohl *Unna* als auch *Dubreuilh* war es schon aufgefallen, daß in den höheren Zellagen des Akanthoms, im Stratum spinosum und sogar stellenweise in der

Hornschicht die Zellen anschwellen und ihr bedeutendes Volumen beibehalten können. Ferner hebt *Unna* hervor, daß im Acmestadium die Hornschicht regelmäßig eine besondere Anordnung der Kerne aufweist, indem die Zellkerne zwar in den interpapillären Einsenkungen fehlen, aber an den Abhängen der Papillen und über den Papillenspitzen wieder auftreten. Im Gegensatz zu *Dubreuilh*, der in einem Teil der untersuchten Warzen eine eigentümliche Struktur der Hornschicht beschreibt, welche sich der *Hornmarkbildung* beim Hauthorn (*Unnas* Fibrokeratom) analog verhalte, lehnt *Unna* eine Art Marksubstanz in der Warze entschieden ab.

Jarisch kommt, hauptsächlich auf die Arbeiten der zwei genannten Autoren gestützt, zur Anschauung, daß die Struktur der Warze, entsprechend dem verschiedenen Alter, sehr verschieden ist, und daß auch die Struktur der Hornschicht sowohl bei verschiedenen Individuen als auch im Bereiche einer Warze ungleich ist.

Abbildungen, die den von *Unna*, zum Teil auch von *Dubreuilh* nachgewiesenen Einzelheiten des mikroskopischen Bildes der Warze (und das gleiche gilt auch für das Fibrokeratom) Rechnung tragen würden, fehlen. Die von *Jarisch* und *Dubreuilh* gebrachten Abbildungen entsprechen nur einzelnen späten und, wie in dieser Arbeit noch gezeigt werden soll, nicht einmal den die am meisten charakteristischen Bilder aufweisenden Phasen in der Entwicklung der Warze. Zum genauen Verständnis des gesamten „pathologischen Geschehens“ sind derartige Reproduktionen bloß einzelner Stadien des gesetzmäßigen Ablaufes der Hautveränderung natürlich höchst unzureichend.

Schließlich muß hier noch angeführt werden, daß systematische *cytologische* Untersuchungen der Warze, wie sie in vorliegender Arbeit mitgeteilt werden sollen, überhaupt noch nicht ausgeführt worden sind.

Nur *Dubreuilh* scheint, soweit man dies seiner Arbeit entnehmen kann (denn Abbildungen fehlen), die im schwammigen Gewebe des Stratum corneum gelegenen, weiter unten ausführlich zu schildernden *einschlußführenden Kerne* gesehen zu haben. Er beschreibt die Gebilde, die viel größer als normale Epidermiskerne sind als mit Kernfarbstoffen intensiv gefärbt, ist aber nicht imstande, sie zu deuten, und fügt hinzu: „On peut d'autant moins les considérer comme des noyaux, que ceux qu'on est habitué à rencontrer dans l'épiderme corné sont petits et aplaties.“ Merkwürdigerweise vergleicht er diese Gebilde mit kolloiden Massen, die *Payne* bei einem klinisch besonderen Fall kurz beschrieben und schematisch abgebildet hat. Dieser schildert Efflorescenzen an Händen und Vorderarmen, von denen jede eine zentrale Öffnung wie bei einem Molluscum erkennen ließ. Um Warzen kann es sich im Falle *Paynes* sicher nicht gehandelt haben und die von *Dubreuilh*, wie es scheint, angenommene Identifizierung der mikroskopischen Befunde ist daher durch nichts gerechtfertigt.

An dieser Stelle möchte ich auch Untersuchungen von *Bowen* erwähnen, die bisher so gut wie unbekannt geblieben sind. Bei der histologischen Untersuchung von in der Fußsohle lokalisierten Warzen beschreibt *Bowen* eigenartige Körper in den Kernen der Stachelzellen, die stark lichtbrechend, rundlich und gelegentlich im Zentrum ausgehöhlt sind. Sie nehmen *saure* Farbstoffe an. Er deutet sie als Degenerationsprodukte. *Bowen* hat sie nur im Rete gesehen. Aus der Schilderung meiner eigenen Untersuchungen wird man die zahlreichen Unterschiede zwischen den Angaben *Bowens* und meinen Befunden entnehmen.

II.

Ich bin bei meinen eigenen Untersuchungen zunächst vom Studium *jüngster* Entwicklungsstadien der Warze ausgegangen. Auf Grund analoger Beobachtungen bei anderen cytologisch studierten Haut-

krankheiten (z. B. Herpes zoster) konnte nämlich vorausgesetzt werden — und spätere Untersuchungen haben diese Annahme vollinhaltlich bestätigt —, daß man etwaige charakteristische cytologische Befunde unkompliziert durch später hinzutretende Gewebsveränderungen, namentlich bei der Untersuchung allerjüngster Phasen werde erheben können. Als solche kommen hauptsächlich an den Händen und Fingern auftretende, kleine Warzen in Betracht, die ein zentrales Korn darstellen, das von einem hyperkeratotischen, leicht elevierten Saum umgeben ist, wie sie schon *Dubreuilh* bei Warzen der Fußsohle erwähnt.

Unterzieht man eine derartige, kaum $^1/_2$—1 mm große, durch eine scheibenförmige Verdickung der Stachel- und Hornschicht gekennzeichnete Warze einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung, so ist man mühelos imstande, eine ganze Reihe wesentlicher cytologischer Befunde zu erheben, die sich für die Beurteilung der Ätiologie der Warze bedeutungsvoll erweisen.

In *technischer* Hinsicht sei kurz angeführt, daß die in meiner Arbeit über das spitze Kondylom angewandten histologischen Methoden auch hier das Gewinnen klarer und eindeutiger Bilder ermöglichen. In der Regel wurde 5 Stunden im Hellyschen Gemisch fixiert und mit saurem Hämatoxylin gefärbt.

Der Hauptsitz der cytologischen Veränderungen sind die oberen Zellagen des Stratum spinosum, viel seltener auch die tieferen Anteile der Stachelschicht an den Papillenabhängen, *vor allem aber die Hornschicht*. In qualitativer Hinsicht gleich, sind die cytologischen Veränderungen der Hornschicht denen der Stachelschicht weit überlegen, und man gewinnt sofort den auch durch weitere Untersuchungen verstärkten Eindruck von der Bedeutung der Zellvorgänge gerade in der Hornschicht. Schon auf Grund dieser ersten Bilder muß *Unnas* oben wiedergegebene Definition von der histologischen Struktur der Warze dahin ergänzt werden, daß sie „ein herdweise auftretendes Akanthom infektiöser Natur mit sofort hinzutretender Hyperkeratose und *eigenartiger, spezifischer Parakeratose*" darstellt, wobei ich die Natur letzterer noch in später folgenden Ausführungen des Näheren erörtern werde.

Gehen wir nun auf die Einzelheiten der regelmäßig wiederkehrenden cytologischen Befunde ein, so läßt sich folgendes Bild von ihnen entwerfen:

Die schon *Unna* aufgefallene Anschwellung der Zellen in bestimmten Anteilen des Stratum spinosum beruht zum großen Teil auf starker *Anschwellung der Zellkerne* und diese wiederum auf Ausbildung einer das normale Chromatingerüst verdrängenden und zerstörenden „Kerneinschlußmasse" (Abb. 1). Auch in der Hornschicht sind die überaus zahlreichen, großen, geblähten, oft über weite Anteile derselben reichenden Zellen durch außerordentliche Blähung der Zellkerne ausgezeichnet, die, noch viel intensiver als in der Stachelschicht, auf einer eigenartigen Veränderung des Kerninhaltes beruht: der Ausbildung eines mächtigen, in der Kernmembran wie ein Ei in der Eischale liegenden „Einschlußkörpers" (Abb. 2 und 3). Auf die besondere Natur dieses Zellvorganges weisen nicht nur die große Zahl der in gleicher Weise veränderten Zellkerne, sondern auch das spezifisch tinktorielle Verhalten der „Kerneinschlußmasse", sowie ihre häufig scharfe Abgrenzung und leichte Differenzierung von der Kernmembran deutlich hin (Abb. 3).

Wie schon in der IX. Mitteilung (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1924) kurz angedeutet wurde, beansprucht zunächst das färberische Verhalten der „Kerneinschlüsse" bei der Warze Interesse. Sie sind wie alle sonstigen Protoplasma- und



Abb. 1. Hom. Im. $^1/_{12}$, Oc. 4. *a* Keratohyalinoide Masse, *b* Kerneinschlüsse.

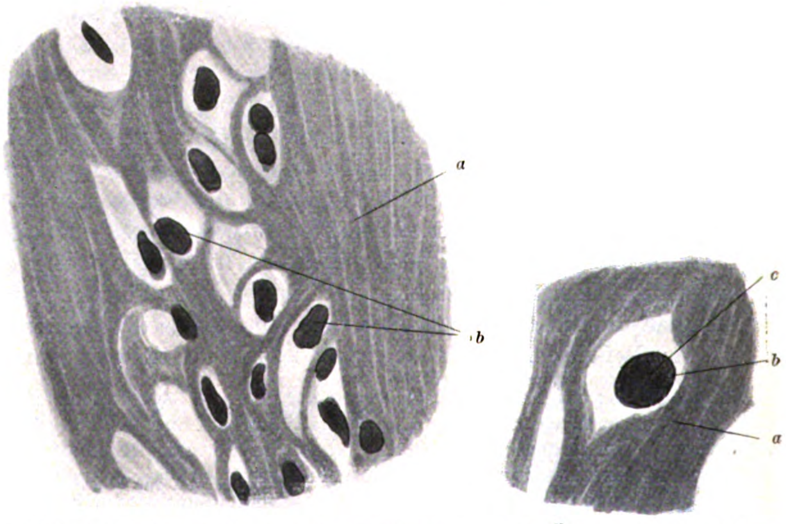


Abb. 2. Hom. Im. $^1/_{12}$, Oc. 4. *a* Hornsubstanz, *b* einschlußführende Kerne.

Abb. 3. Hom. Im. $^1/_{12}$, Oc. 8. *a* Hornsubstanz, *b* Kernmembran, *c* Kerneinschluß.

Zellkerneinschlüsse amphophil; im Gegensatz zu den *vorzugsweise* „acidophilen" Einschlüssen, wie wir sie im Zellprotoplasma beim *Molluscum contagiosum* oder im Zellkern bei *Herpes zoster* regelmäßig vorfinden, zeigen jedoch die „Kerneinschlüsse" der Warze *vorzugsweise* Avidität zu basischen Farbstoffen. Sie erscheinen daher

bei Hämalaun-Eosinfärbung nie leuchtend rot, sondern je nach der überwiegenden Beteiligung acidophiler oder basophiler Bestandteile am Aufbau des Einschlußgebildes tief dunkelrot, blaurot bis tief dunkelblauschwarz gefärbt (Abb. 1, 2 und 3). Natürlich nehmen sie auch saure Farbstoffe (z. B. Säurefuchsin) an.

Auf die verschiedenartigen färberischen Aviditäten der „Zelleinschlüsse" bei den einzelnen Hautkrankheiten und auf das diesen Differenzen offenbar zugrunde liegende biologische Prinzip habe ich schon in meiner Arbeit über das spitze Kondylom aufmerksam gemacht.

Im allgemeinen kann für die Warze behauptet werden, daß die „Kerneinschlüsse" im Stratum spinosum viel zarter beschaffen und daher für Licht viel durchgängiger sind als die in der Hornschicht gelegenen, ein mehr kompaktes Aussehen darbietenden „Einschlüsse". Sie nehmen daher auch in der Hornschicht basische Farbstoffe stärker an, während sie in der Stachelschicht viel schwächer gefärbt erscheinen.

Wegen des Vorkommens äußerst zahlreicher „Kerneinschlüsse" in der Hornschicht, erwies es sich zunächst notwendig, eine färberische Differenzierung derselben von der die Zellen umgebenden Hornsubstanz vorzunehmen. Wie aus beifolgender Tabelle hervorgeht, ist eine etwaige keratoide Beschaffenheit der „Kerneinschlüsse" mit Sicherheit auszuschließen, denn sie sind gramnegativ und auch bei anderen Färbemethoden von der Hornsubstanz leicht zu trennen (siehe Tabelle).

Tabelle.

Färbemethode	„Kerneinschlüsse"	Hornsubstanz
Hämalaun-Eosin	tief dunkelrot bis blaurot oder dunkelblau	rot
saures Hämatoxylin-Eosin	tief dunkelrot bis blaurot oder dunkelblau	rot
van Gieson	braun	gelb
Heidenhain	aschgrau	dunkelbraun
Mallory	rotgelb	gelb
Gram	negativ	positiv
Weigert	negativ	positiv
Pappenheim	blaßgrün bis blaugrün	hellviolett
Giemsa	tief purpurrot	blaurot bis rötlich

In *morphologischer* Hinsicht sind die bei Warzen vorkommenden „Einschlüsse" durch ihre rundlich-kugelige oder ellipsoidale Form und beträchtliche Größe gekennzeichnet. In den geschwellten Kernen der Stachelzellen nehmen die Gebilde oft eine ausgesprochen bläschenförmige, von einer wohl ausgeprägten Membran begrenzte Gestalt an und füllen fast den ganzen Kernraum aus, sind aber noch regelmäßig durch einen schmalen Spaltraum von der Kernmembran getrennt. In letzterem sind zuweilen noch Reste tief dunkel basophil gefärbter Chromatinklümpchen nachzuweisen (Abb. 1). Je nach der Form der „Einschlüsse" weisen ihre Durchmesser gewisse Schwankungen auf, ferner aber auch je nach dem Sitz der Gebilde in der Stachel- oder Hornschicht. In ersterer begegnet man hier und da besonders großen, kugeligen Formen, die 11 μ im Durchmesser betragen; daneben auch kleineren Gebilden mit einem Querdurchmesser von 5- 6,4—8,2 μ und einem Längsdurchmesser von 7—9 μ. In der Hornschicht sind desgleichen neben kleineren „Kerneinschlüssen" auch größere anzutreffen, die 3,7—5,5 μ im Quer- und 9,2—10 μ im Längendurchmesser betragen.

Während in den untersten Anteilen der Stachelschicht Mitosen auftreten, werden solche im Bereiche der einschlußführende Kerne beherbergenden Zone der Stachelschicht regelmäßig vermißt. Denn durch Ausbildung der „Kernein-

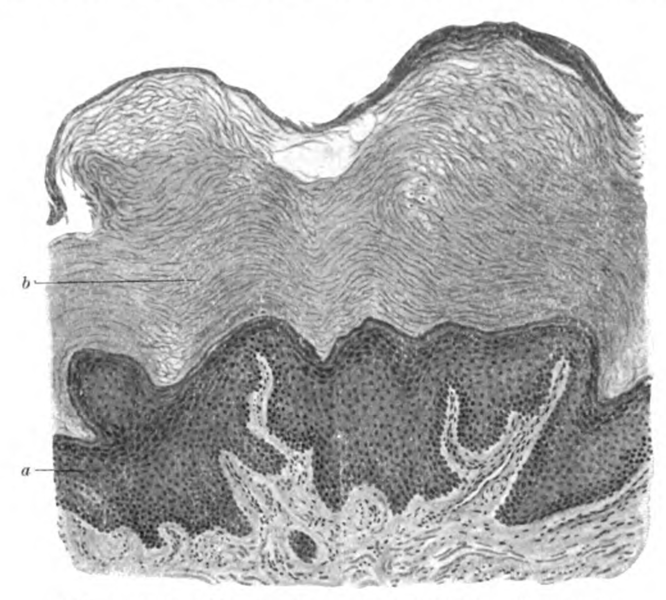


Abb. 4. 80 fache Vergrößerung. *a* Stachelschicht, *b* Hornschicht.

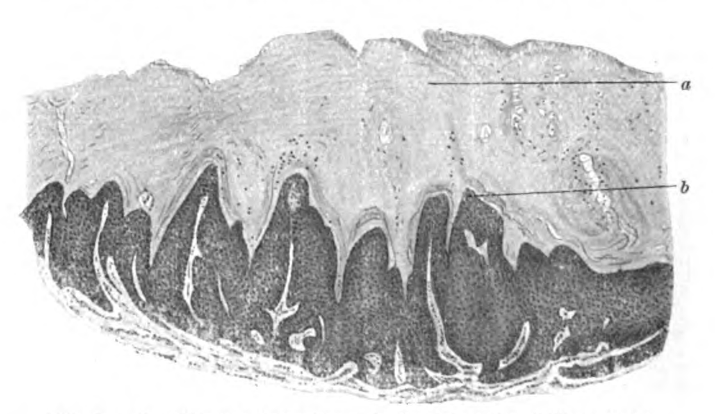


Abb. 5. *a* Kegelförmige Vortreibung der Stachelschicht, *b* Hornschicht.

schlüsse“ geht das Chromatingerüst zugrunde; es können daher nur Amitosen auftreten, denen man hier und da in spärlicher Zahl begegnet.

Das gleiche gilt natürlich auch für die eigenartigen, durch das Auftreten von „Kerneinschlüssen“ gekennzeichneten Zellen in der Hornschicht, die sich ebenfalls nur auf amitotischem Wege vermehren können, was aber nur selten zu geschehen pflegt (Abb. 2 rechts oben).

Die Kernmembran der affizierten Kerne ist in der Regel mehr oder weniger hyperchromatisch und eine Spur verdickt, was infolge Verschiebung basophiler Substanz an die Kernperipherie, und zwar ungleichmäßig, erfolgt, so daß oft kleine, buckelförmige Vortreibungen der Kernmembran wahrzunehmen sind (Abb. 1 rechts oben).

Das Protoplasma der kerneinschlußführenden Zellen weist (mit zwei noch zu erwähnenden Ausnahmen) keine besonderen Veränderungen auf, dementsprechend ist der Kern in der Zelle zentral gelagert.

Die „Kerneinschlüsse" erscheinen fast stets homogen; nur ausnahmsweise konnte ich, vollkommen entsprechend etwa den Bildern beim Molluscum contagiosum, einen aus mehreren Anteilen aufgebauten Einschlußkörper auffinden.

Sehr bemerkenswert ist die *Topik* der mit einschlußführenden Kernen versehenen Zellen, die eine eingehende Schilderung erheischt. Für das *Stratum spinosum* wurde bereits oben bemerkt, daß sie nur in den *oberen* Anteilen anzutreffen sind; des weiteren lassen sie sich aber zuweilen auch in tieferen Anteilen der die verlängerten Papillen *seitlich* bekleidenden Stachelschicht feststellen. Besonderes Interesse kommt aber der Topographie dieser Zellen in der *Hornschicht* zu. Betrachtet man einen senkrechten Schnitt durch die dem ersten Stadium der Warze entsprechende Hautveränderung, so findet man die Grenze zwischen Stachel- und Hornschicht nicht etwa durch eine mehr oder weniger gerade oder wellig verlaufende Linie dargestellt, wie in allen bisher in der Literatur sich vorfindenden Abbildungen (Abb.4), sondern, entsprechend den verlängerten, scheinbar in die Höhe strebenden Papillen, wird die Grenze zwischen beiden Oberhautschichten durch eine Reihe kegelförmig zugespitzter oder kuppelförmig abgerundeter Erhabenheiten des Stratum spinosum dargestellt (Abb. 5). Es wechseln somit interpapilläre Täler mit den Papillenspitzen entsprechenden Erhabenheiten ab. Die Hornschicht senkt sich einerseits in die interpapillären Vertiefungen ein, andererseits bedeckt sie kuppel- oder fingerhutförmig die Zone der Papillenköpfe und fließt oberhalb der Papillen zu einer zusammenhängenden Hornmasse zusammen. Analog der von *Unna* so ungemein plastisch gegebenen Schilderung vom Bau des Fibrokeratoms, können wir auch beim *ersten* Stadium der Warze Horntüten und Hornkuppeln unterscheiden — eine merkwürdigerweise von *Unna* bei der histologischen Schilderung der Warze gar nicht betonte Tatsache in der Strukturarchitektonik derselben.

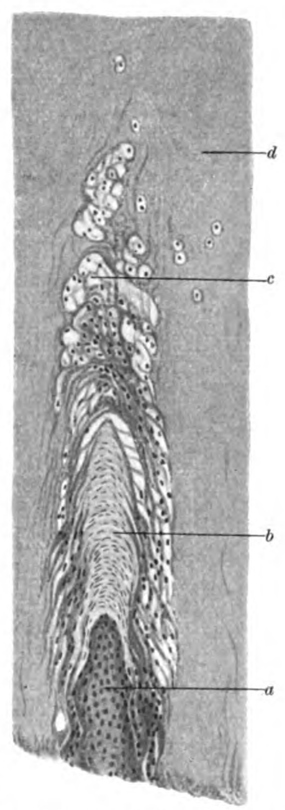


Abb. 6. 80fache Vergrößerung. *a* Kegelförmige Erhabenheit der Stachelschicht (Papillenkopf), *b* Hornkuppel, *c* Zone einschlußführender Kerne, *d* Hornschicht.

Während nun die Horntüten im allgemeinen frei von kerneinschlußführenden Zellen sind, finden sich solche regelmäßig und in beträchtlicher Zahl zunächst an den Hornkuppeln und Hornfingerhüten vor. Letztere sitzen den Papillenköpfen auf, erreichen oft eine bedeutende Länge und sind aus regelmäßig übereinandergelagerten parakeratotischen, mit schmalen, länglich-spindelförmigen, intensiv gefärbten Kernen versehenen Hornzellen zusammengesetzt (Abb. 6). Diese einen sehr

zierlichen Eindruck machenden „parakeratotischen Fingerhüte“ können entweder sehr spärlich ausgebildet sein oder, entsprechend den einzelnen Papillenköpfen, in der Mehrzahl vorhanden sein und, wenn auch von ungleicher Länge, mehr oder weniger parallel zueinander verlaufen und selbst bis zu den höchsten Anteilen der Hornschicht reichen.

In der Hornschicht liegen nun die durch einschlußführende Kerne ausgezeichneten Zellen regelmäßig und meist auch in beträchtlicher Zahl den seitlichen

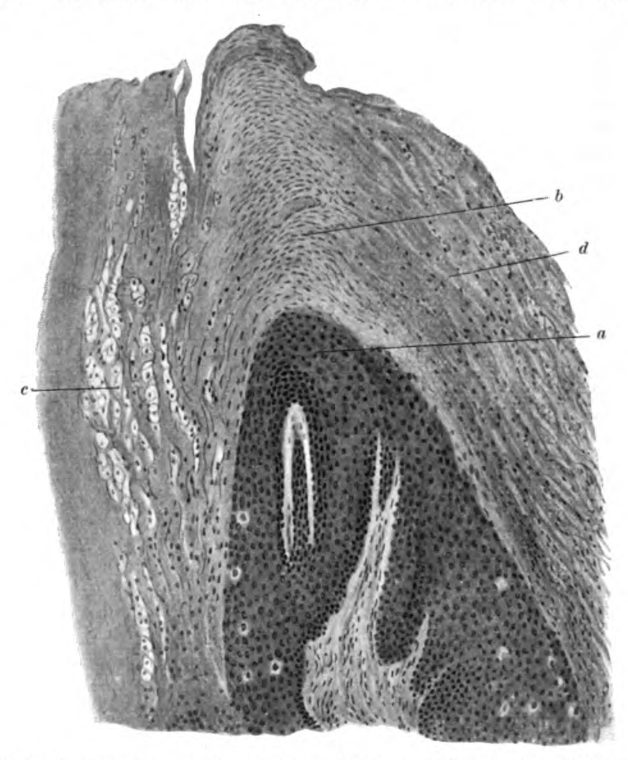


Abb. 7. 80fache Vergrößerung. *a* Kuppelförmige Erhabenheit der Stachelschicht (Papillenkopf), *b* Hornfingerhut, *c* und *d* einschlußführende Kerne; bei *c* die Zellen wesentlich größer als bei *d*.

Anteilen und dem distalen Abschnitt der geschilderten fingerhutartigen Gebilde an. Hat man sich einmal diese gewebstopographischen Verhältnisse zurechtgelegt (Abb. 6 und 7), so wird man die „Kerneinschlüsse“ in der Hornschicht, mühelos, schon bei schwachen Vergrößerungen auffinden (Abb. 7).

Ich habe beim Studium des cytologischen Verhaltens der Hornschicht bei der Warze den Eindruck einer gewissermaßen erhöhten Arbeitsleistung und Arbeitsteilung der Zellkerne gewonnen. Ein Teil — räumlich, wenn auch nicht an Zahl oft der kleinere — dient zum Aufbau der schlanken, das gewöhnliche Bild schmaler, spindelförmiger Zellkerne aufweisenden „parakeratotischen Fingerhüte“; ein zweiter Teil zeigt ein wesentlich anderes und für das histologisch-cytologische Bild dieses Warzenstadiums höchst charakteristisches Aussehen als Ausdruck der biologischen Funktion der „Einschlußbildung im Zellkern“. Räumlich sind diese zwei Arten von Zellkernen voneinander vollkommen getrennt und daher, ganz

abgesehen von allen anderen, wesentlich differenten Merkmalen, ohne weiteres voneinander zu unterscheiden (Abb. 6 und 7).

Nach meinen Untersuchungen gehört eine kernhaltige Hornschicht zum regelmäßigsten Symptom junger Warzenstadien, allerdings unter dem Bilde bestimmter, im Sinne der Ausführungen dieser Arbeit erfolgenden Veränderungen der Hornschicht. Die biologisch-cytologische Bedeutung der geschilderten Veränderungen scheint mich daher zu berechtigen, die oben in Anlehnung an *Unnas* Definition gegebene, ergänzende Charakterisierung aufrecht zu erhalten. Nur die periphersten Anteile der Hornschicht sind auch bei ganz jungen Warzen frei von Zellkernen.

Da die einschlußführende Kerne beherbergenden Zellen der Hornschicht als weit nach oben verlagerte, aus ihrem Verband losgelöste Stachelzellen zu deuten sind, müssen wir von einer gesetzmäßig erfolgenden, höchst charakteristischen *Umordnung* in der Schichtung der *pathologischen* Epidermis der Warze sprechen.

In Übereinstimmung mit *Unna* und *Jarisch* finde ich das Stratum granulosum in der Regel verdickt; über den Papillenspitzen, wo sich die in vorliegender Arbeit eingehend geschilderten Veränderungen der Hornschicht ausbilden, fehlt häufig die Körnerschicht.

An dieser Stelle möchte ich eine kurze Besprechung der *Topographie* der Zelleinschlüsse, sowie der *zeitlichen* Verhältnisse, also gewissermaßen des *Zeitmaßes* ihrer Ausbildung bei den einzelnen „Einschlußkrankheiten" der Haut in *vergleichender* Hinsicht geben. Ein derartiges Studium hat mir bei den seit vielen Jahren betriebenen Untersuchungen über „Zelleinschlüsse" wertvolle Dienste geleistet.

Schon bei der *Paravaccine* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1919) hatte ich auf das Vorkommen von „Einschlüssen" in Zellen hingewiesen, die mehr oder weniger weit in die Hornschicht versprengt oder verlagert erschienen. In jüngster Zeit vorgenommene mikroskopische Untersuchungen über das mittels Impfung mit Material von *Larynxpapillom* von *Ullmann* jun. bei der Hündin experimentell erzeugte *Vaginalpapillom* ließen histologisch eine ziemlich starke Hyperkeratose und cytologisch eine Reihe wohl ausgebildeter „Kerneinschlüsse" innerhalb von in der Hornschicht gelegenen Zellen nachweisen. Namentlich derartige vergleichend ausgeführte Untersuchungen weisen überzeugend auf die Rolle und Bedeutung der sich bei einer Reihe von Einschlußkrankheiten der Haut in der stark ausgeprägten Hornschicht abspielenden Zellvorgänge.

In *gewebstopographischer* Hinsicht weichen die Einschlußkrankheiten der Haut voneinander wesentlich ab. Als Regel kann zunächst gelten, daß man einmal solche unterscheiden kann, bei denen *nur* das Epithel Sitz der Zelleinschlüsse ist: *Molluscum contagiosum, Condyloma acuminatum, Warzen, Geflügelpocke, Paravaccine, Variola humana* usw. und ferner eine Reihe von Einschlußkrankheiten bei denen die Gebilde nicht allein im Epithel sondern auch im Corium, meist in spärlicher Zahl, aufzufinden sind: *Herpes zoster, Herpes genitalis, experimentelle Variola der Affen* usw.

Berücksichtigt man die erstgenannte Gruppe, so zeigt sich, daß die Basalzellenschicht, sowie einige darüber gelegene Zellagen beim *Molluscum*, bei der *Warze* und bei der *Paravaccine* stets frei von Einschlüssen sind. Die *Geflügelpocke* beherbergt aber solche ganz vereinzelt auch im Protoplasma der Basalzellen.

Die *Paravaccine* ist namentlich durch reichliches Auftreten von Protoplasma- und Kerneinschlüssen in den obersten Anteilen des Stratum spinosum, bzw. an

der Grenze zwischen Stachel- und Hornschicht und auf letztere übergreifend gekennzeichnet.

Bei der menschlichen *Variola* finden sich Guarnierische Körper in der Basalzellenschicht, in den unteren und mittleren Anteilen des Stratum spinosum und fehlen in den oberen Schichten derselben. Bei der *Warze* wiederum überwiegt die Anzahl der in der Hornschicht nachweisbaren „Kerneinschlüsse“ um ein bedeutendes den Gehalt der Stachelschicht an solchen.

Diese kurze Skizzierung des gewebstopographischen Verhaltens der „Zelleinschlüsse“ in der Haut bei einer Reihe von Infektionskrankheiten weist auf die *gesetzmäßigen* Beziehungen zwischen Einschlußbildung, als Ausdruck einer bestimmten Zellfunktion, und den einzelnen die kranke Oberhaut zusammensetzenden Schichten hin.

In beifolgenden Tabellen sind diese charakteristischen Verhältnisse übersichtlich zusammengefaßt:

Gewebstopographie der „Zelleinschlüsse“ bei Hautkrankheiten.

A. „Einschlüsse“ *nur* im Epithel.		B. „Einschlüsse“ im Epithel *und* im Corium.	
	1. Molluscum contagiosum.		1. Herpes zoster.
	2. Condyloma acuminatum		2. Herpes genitalis.
	3. Verruca vulgaris.		3. experimentelle Variola der Affen.
	4. Epithelioma contagiosum der Geflügels.		4. Herpes febrilis (Keratitis des Kaninchens).
	5. Larynxpapillom.		
	6. Variola humana.		
	7. Paravaccine.		

Lokalisation der „Einschlüsse“ in den einzelnen Schichten der Epidermis bei den Krankheiten der Gruppe A.

Krankheit	Basalzellen-schicht	Stachel-schicht	Horn-schicht
Molluscum contagiosum	—	+	+
Geflügelpocke	+	+	
Variola humana	+	+	
Paravaccine		+	+
Condyloma acuminatum	+	+	
Verruca vulgaris.	—	+	+
Larynxpapillom (experim. Hundepapillom) .	—	+	+

— bedeutet Fehlen, + Vorkommen der „Einschlüsse“.

Bemerkenswert erscheint auch das *Zeitmaß*, mit dem die Zelleinschlußbildung bei den einzelnen Krankheiten evoluiert. Wenn wir hier nur zwei infektiöse Akanthome: das Molluscum contagiosum und die Warzen berücksichtigen, so stellen sie gewissermaßen die Endpunkte der Skala dar. Denn bei letzteren stellt die Zelleinschlußbildung nur eine Funktion der jüngsten Stadien der Efflorescenzen dar, während sie beim Molluscum nahezu den ganzen zeitlichen Bestand der Hautveränderung kennzeichnet.

Die Deutung der in vorliegender Arbeit geschilderten cytologischen Befunde bei der Warze und ihre Wertung im Sinne der Chlamydozoen-

lehre dürfte keine Schwierigkeiten bereiten, sobald man einerseits das ungemein Typische des Zellbildes berücksichtigt, andererseits — was für sämtliche Chlamydozoenkrankheiten gilt — die bei den einzelnen Affektionen zur Ausbildung gelangenden „Einschlüsse" *vergleichend* beurteilt. Namentlich auf letzteres Moment glaube ich großes Gewicht legen zu müssen, bei dessen Nichtberücksichtigung sich für den weniger erfahrenen Mikroskopiker Schwierigkeiten ergeben könnten.

Die wichtigsten hier in Betracht kommenden Kriterien sind:

1. Die *Regelmäßigkeit* des Befundes in *bestimmten* Stadien, und zwar im Beginn der Warze, während infolge später, im Laufe der Evolution der Warze, sich einstellenden Gewebsveränderungen, die „Einschlüsse" nicht mehr nachzuweisen sind. Wir begegnen diesbezüglich ähnlichen Verhältnissen auch bei akut ablaufenden „Einschlußkrankheiten", so z. B. bei der Variola oder bei Herpes zoster usw.;

2. das charakteristische Verhalten der „Kerneinschlüsse" in morphologischer, färberischer, zell- und gewebstopographischer Hinsicht, wie es in vorliegender Arbeit geschildert worden ist;

3. die weitgehende Übereinstimmung mit den mir aus meinen früheren Arbeiten bekanntgewordenen Bildern der „Kerneinschlüsse" bei den Krankheiten der Karyooikon- und Cytokaryooikongruppe (Herpes, Condyloma acuminatum, Paravaccine, Variola usw.). Gegen die Annahme eines banalen *degenerativen* Vorganges im Kernraum sprechen alle jene Momente, die ich in früheren Arbeiten über die Karyooikongruppe zu wiederholten Malen auseinandergesetzt habe.

4. Von Wichtigkeit wäre der Nachweis der „Kerneinschlüsse" in jüngsten Entwicklungsstadien von durch Impfung mit Filtraten entstandenen Warzen, jedoch steht mir derzeit, trotz einigen darauf hin gerichteten Versuchen, kein Untersuchungsmaterial zur Verfügung.

Im Rahmen unserer bisherigen Kenntnisse von den Chlamydozoen und Strongyloplasmen und gestützt auf eine Reihe analoger Befunde bei zahlreichen Infektionskrankheiten der Haut glaube ich daher die beschriebenen „Kerneinschlüsse" als Reaktionsprodukte der Zellen auf das *filtrierbare* und *nucleotrope* Virus der Warze deuten zu müssen. Wie ich schon in früheren Arbeiten betont habe, sind wir bei vielen Infektionskrankheiten mit filtrierbarem Virus darauf angewiesen, hauptsächlich aus den durch letzteres bedingten charakteristischen Reaktionsprodukten der befallenen Zellen oder Zellbestandteile (Protoplasma oder Kern) Rückschlüsse auf die Natur des Erregers zu ziehen, uns also einer *indirekten* Methode zum Nachwies des Virus zu bedienen. Die cytologischen Befunde gestatten, das Virus der Warze zu den Chlamydozoen, und zwar zur *Karyooikongruppe* zu rechnen, in die auch die Herpesgruppe, das Condyloma acuminatum, die Maul- und Klauenseuche usw. gehören.

Beim weiteren eingehenden Studium der *Strukturarchitektonik* der Warze stößt man des öfteren bei im ersten Stadium befindlichen Efflorescenzen auf eine in der Hornschicht ausgeprägte, eigene Art eines schwammig aussehenden Zellgewebes, dessen Zellkerne regelmäßig „Einschlüsse" aufweissn. An günstigen Stellen der Präparate (Abb. 2) findet man wohl erhaltene, besonders voluminöse, in der Regel polygonal begrenzte Zellen, deren Konturen im Durchschnitt als Fäden erscheinen. Ihr Protoplasma nimmt die Farbe gar nicht an (Ödem?) und erscheint daher vollkommen hell. Vereinzelte Male glaube ich, eine ausgesprochene *retikulierende Degeneration* des Zellprotoplasmas wahrgenommen zu haben: ein Hinweis auf den Vorgang bei der Entstehung dieser Zellen. Die wabenartig angeordneten Zellen weisen große, rundliche oder elliptisch gestaltete, zentral gelegene Kerne auf, die ausgebildete „Kerneinschlüsse" beherbergen. Einzelne Zellen dürften ihre Kerne (bei der Präparation?) verloren haben.

Dieses schwammige Gewebe hebt sich scharf von dem es umgebenden Horngewebe ab. Schreitet die Verhornuug weiter fort, so werden die eigenartigen kerneinschlußführenden Zellen voneinander abgedrängt und liegen dann in geringer Entfernung voneinander. Auch dann lassen sich noch zuweilen die Zellgrenzen der komprimierten, kerneinschlußführenden Zellen erkennen, während in späteren, stärker ausgeprägten Verhornungsphasen, die auch das Protoplasma der erwähnten Zellen betreffen, nur mehr die basophilen Kerne mitsammt ihren Einschlüssen distinkt in der sie allseits umgebenden, rot gefärbten Hornmasse wahrzunehmen sind. Schließlich können die meisten Kerne verlorengehen, so daß ein bloß helle Lücken einschließendes Maschenwerk entsteht.

Alle diese Bilder sprechen dafür, daß entgegen *Unnas* Auffassung und im Sinne von *Dubreuilh* auch bei der Warze sich größere oder kleinere, *markähnlich gegitterte Anteile* in der Hornschicht nachweisen lassen können, die cytologisch durch das Vorhandensein von „Kerneinschlüssen" gekennzeichnet sind. Somit bestehen gewisse Ähnlichkeiten in der Struktur der Hornschicht der Warze und der des Fibrokeratoms. Nur ist die Bezeichnuug „Markraum" bei der Warze nicht ganz zutreffend, da diese mehr oder weniger ausgedehnten und in die Höhe reichenden, von Lücken durchbrochenen Anteile keinesfalls ausschließlich die zentralen Partien der Hornschicht einzunehmen scheinen.

Bevor ich die das erste Stadium der Warze kennzeichnenden *cytologischen* Befunde abschließe, muß ich auch mit wenigen Worten der Arbeit *Sangiorgis* gedenken, der über das Vorkommen von „Zelleinschlüssen" bei dieser Affektion berichtet hat. Ohne die einzelnen Evolutionsphasen der Hautaffektion zu berücksichtigen, beschreibt dieser Autor große, kompakt aussehende, im *Protoplasma* der Zellen der Körnerschicht sowie der Zellen der obersten Lagen der Stachelschicht gelegene Massen, die er als „Zelleinschlüsse" der Warze anspricht. Sie

geben die Reaktionen des Keratins. In eigenen Untersuchungen habe ich mich von der Richtigkeit der Arbeit *Sangiorgis* nicht überzeugen können, und ich glaube daher, daß er große Keratohyalinmassen, wie solche bei der Warze in gewissen Entwicklungsstadien häufig zu finden sind, im Sinne der Chlamydozoenlehre als „Zelleinschlüsse“ gedeutet hat. Ich führe diese Befunde hauptsächlich deswegen an, um die weitgehenden Unterschiede derselben gegenüber meinen ausschließlich in den *Kernen* der Zellen des Stratum spinosum und corneum nachgewiesenen, keinesfalls die Reaktionen des Keratins gebenden „Einschlüssen“ hervorzuheben.

III.

Im Anschluß au die bisherigen Ausführungen, soll in Kürze eine Reihe *degenerativer* Veränderungen erwähnt werden, die allgemein pathologisches Interesse besitzen, wenn sie auch in ätiologischer Hinsicht keinesfalls für die Warze irgendwie charakteristisch sind.

a) Bei einer Reihe von Warzen findet man im Protoplasma der mittleren uud oberen Anteile der Stachelschicht zahlreiche, rundliche oder unregelmäßig gestaltete Massen, die entweder einseitig dem Kern anliegen oder, ohne ihn aus seiner zentralen Lage zu verdrängen, ihn zum größten Teil oder sogar ganz umfassen. Nach der Eigenart der morphologischen Bilder zu schließen, dürfte es sich um eine zähe, zerfließende Masse handeln. Sie färbt sich intensiv dunkelrot mit Eosin und bietet daher sehr kontrastreiche Bilder zum basophil gefärbten Kern, bzw. Kerneinschluß (Abb. 1). Sie stellt einen inkonstanten Befund bei der Warze dar und kann in jungen Entwicklungsstadien, trotz Vorkommen von „Kerneinschlüssen“, vollkommen fehlen. Mit dem spezifischen Prozeß der Kerneinschlußbildung hat sie nichts gemeinsam. Es dürfte sich, wie schon *Martinotti*, der sich in der letzten Zeit mit ihrem Studium eingehend befaßt hat, hervorhebt, um eine besondere Form einer endozellulären und perinucleären Degeneration des Protoplasmas der Stachelzellen handeln. Die fraglichen Gebilde wurden, nach *Martinottis* Angaben, bereits früher von *Jadassohn* und *Majocchi* gesehen und letzterer hat sie in einer älteren Arbeit eingehend geschildert; *Martinotti* möchte sie als eine *keratohyalinoide* Degeneration ansprechen.

In eigenen Untersuchungen fand ich die Substanz *gramnegativ*; nach *Giemsa* färbt sie sich dunkelblau. Sie scheint färberisch — ich habe darüber nur spärliche Untersuchungen ausgeführt — sich ähnlich zu verhalten wie gewisse Anteile der Hornsubstanz in der Hornschicht. So ist es mir aufgefallen, daß zuweilen die Hornmasse in der Umgebung einschlußführender Kerne und auch auf weitere Strecken hinaus nicht nur eine viel dichtere Beschaffenheit, sondern auch ein anderes färberisches Verhalten als die übrige Hornsubstanz aufwies. Sie ist intensiver gefärbt, und zwar ungefähr im gleichen Farbenton wie die oben erwähnte, schon von *Martinotti* u. a. gesehene Degenerationsmasse im Protoplasma der Stachelzellen. Nach *Giemsa* gefärbt nehmen diese

dichteren Anteile der Hornsubstanz einen tiefblauen Farbenton an, während die gewöhnliche Hornschicht bläulich oder rötlich erscheint.

Mit der bei der Warze besonders mächtigen Keratohyalinbildung ist der erwähnte Degenerationsvorgang des Protoplasmas natürlich nicht zu verwechseln, was schon aus dem entgegengesetzten färberischen Verhalten hervorgeht. Weitere Untersuchungen namentlich über das chemische Verhalten der erwähnten „keratohyalinoiden" Substanz sind notwendig, um zu einem sicheren Urteil über die Art des Degenerationsvorganges zu gelangen.

b) Eine *zweite* Art einer besonderen Degeneration des Zellprotoplasmas habe ich in *einzelnen* Fällen nachweisen können; obwohl sie ebenfalls keine für die Warze irgendwie charakteristische Bedeutung hat, möchte ich sie der Vollständigkeit halber anführen. In den mittleren und oberen Anteilen der Stachelschicht, zum Teil knapp an die Körnerschicht angrenzend, fand ich das Zellprotoplasma von einer fibrinoiden, sehr schwach färbbaren Masse erfüllt, die den Kern vollkommen an die Peripherie verdrängte, wo er sichelförmig gekrümmt der Zellmembran angeschmiegt war. Auch dieser das Bild einer hydropischen Protoplasmadegeneration darstellende Prozeß erheischt zu seiner Klarstellung noch weitere Untersuchungen.

c) Schließlich möchte ich ganz vereinzelte Beobachtungen anführen, die möglicherweise zu der von *Unna* (beim Hauthorn) beschriebenen „nucleären Degeneration" in Beziehung stehen. Man findet Körner und Bröckel, die das Protoplasma *einzelner* kerneinschlußführender Zellen in großer Zahl ausfüllen und sich mit Kernfarbstoffen intensiv färben. Um Leukocytentrümmer kann es sich nicht handeln, da Leukocyten in der Hornschicht der Warze regelmäßig vermißt werden.

IV.

Die in vorliegender Arbeit beschriebene typische Kerneinschlußbildung bei der Warze stellt, wie jede Einschlußbildung überhaupt, eine *zeitliche* Funktion *bestimmter* Zellen des pathologischen Gewebes dar (II. Mitteilung über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. Wien. klin. Woch. 1919). Bei der Warze findet sie sich, prägnant ausgebildet, wie bereits erwähnt, nur im *ersten* Stadium. Hat man Gelegenheit, eine größere Anzahl von Warzen zu untersuchen, die in verschiedenen Stadien der Entwicklung stehen, so kann man unschwer die weitere Evolution der einschlußführenden Zellen, namentlich im Stratum corneum, verfolgen. Ursprünglich stark gebläht, von rundlich-kugeliger Gestalt, erleiden die Kerne späterhin mannigfache Änderungen: Es wird mehr Basichromatin an die Peripherie verschoben, die Kernmembran erscheint verdickt und hyperchromatisch, schließlich zerknittert, gefältelt und mißgestaltet, bzw. nach der einen oder anderen

Richtung verzerrt oder ausgezogen. Man begegnet dann einschlußführenden Kernformen von elliptischer, wurstförmiger oder birnförmiger Gestalt mit schwanzartigen Ausläufern u. dgl. m.

In späteren Stadien findet man nur mehr einzelne vergrößerte oder geblähte Kerne in der Hornschicht, die vereinzelt „Kerneinschlüsse" erkennen lassen, und schließlich sind letztere überhaupt nicht mehr nachzuweisen. Es ergibt sich somit schon rein *cytologisch* ein ausgesprochener Wechsel der Bilder im Stratum corneum, wobei alle möglichen Übergänge wahrzunehmen sind.

Des weiteren zeigt die Hornschicht auch *strukturell* bedeutende Unterschiede, auf die ich hier nur in Kürze eingehen kann, da es sich mir in vorliegender Arbeit nicht um Untersuchungen über die Histologie der Warze im Sinne älterer Autoren handelt.

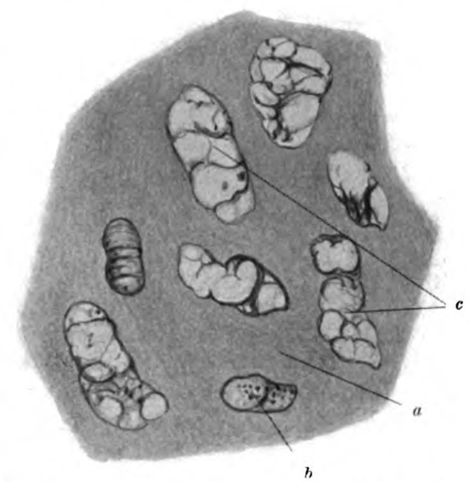


Abb. 8. Hom. Im. $^1/_{12}$. Oc. 8. *a* Hornsubstanz, *b* zweikernige Hornzelle, *c* „Riesenhornzellen".

Zunächst sei hier hervorgehoben, daß auf der Acme der Entwicklung die Hornschicht regelmäßig einen größeren Gehalt an Zellkernen aufweist, und zwar sind diese unregelmäßig verteilt. Sie fehlen oder sind sehr spärlich in den peripheren Anteilen und zeigen in den zentralen Anteilen der Hornschicht gewissermaßen eine Arbeitsteilung in dem Sinne, daß einerseits regelmäßig, aus schmalen, spindelförmigen, übereinander geschichteten Kernen die schon oben erwähnten fingerhutartigen Gebilde aufgebaut werden, andererseits bedeutend größere, oft unregelmäßig zerknitterte, relativ hell gefärbte Kerne meist regellos zerstreut sich vorfinden, wobei in der Regel nur die interpapillären Anteile der Hornschicht frei von Kernen sind.

An diesen hell gefärbten Hornzellkernen lassen sich nun häufig *Amitosen* feststellen, wobei zwei, vier, seltener acht Kerne und mehr haufenweise nebeneinander, seltener, offenbar infolge der Schnittführung auch kranzförmig hintereinander aufzufinden sind, wodurch „Riesenhornzellen" entstehen (Abb. 8). Dieses bisher unbekannt gewesene histologische Detail weist wohl darauf hin, daß die Gewebsvorgänge in der Hornschicht der Warze, die bisher stark unterschätzt wurden, eine bei dieser Affektion besonders beachtenswerte Rolle spielen.

Die Richtigkeit dieser Auffassung geht übrigens auch aus den oben angeführten *vergleichenden* Untersuchungen über das Verhalten der Hornschicht bei der Paravaccine und beim experimentellen Papillom der Hündin, nach Impfung mit Material von Larynxpapillom (*Ullmann*) hervor.

Die Evolution der Zellveränderungen im Stratum corneum der Warze läßt sich schließlich auch bei der Untersuchung älterer und ältester Stadien verfolgen. Zellkerne weist, bald reicher, bald spärlicher, fast jede ältere Warze auf und nur ausnahmsweise findet man beim Studium alter Entwicklungsphasen das reine Bild der Hyperkeratose.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund meiner Untersuchungen folgendes über den Ablauf der Zellveränderungen im Stratum corneum der Warze aussagen:

1. je jünger die Warze, desto charakteristischer sind die Zellkernveränderungen;

2. diese beginnen offenbar frühzeitig im Stratum spinosum, doch findet man sie gleichzeitig auch schon in der Hornschicht; etwas später sind sie in letzterer sogar quantitativ viel stärker als in der Stachelschicht ausgeprägt;

3. die „Kerneinschlüsse" sind ein *konstantes* Merkmal junger Entwicklungsstadien, später verschwinden sie oder finden sich nur spärlich und undeutlich vor. Ihr Schwinden hängt aber nur relativ mit dem Alter der Warze, hingegen absolut mit dem Auftreten neuer Zellveränderungen in der Hornschicht zusammen;

4. nicht *jede* Warzenefflorescenz muß sämtliche Entwicklungsphasen durchlaufen; bleibt sie im ersten Stadium stehen, so wird man, obwohl sie eine beträchtliche Größe erreicht haben kann, mühelos den charakteristischen, cytologischen Befund nachweisen können, desgleichen weisen relativ kleine, alte Warzen oft nur das reine Bild der Hyperkeratose auf. Die Entwicklungsphasen entsprechen also nicht zeitlich begrenzten Abschnitten in der Existenz der Warze, sondern bloß *bestimmten* Phasen im Ablauf der Zell- und Gewebsveränderungen;

5. in weiteren Entwicklungsabschnitten begegnet man noch sehr zahlreichen, großen, runden, geblähten, zum Teil dunkel, zum Teil hell sich färbenden Kernen, jedoch ohne Einschlußbildung;

6. des weiteren erleiden die Zellkerne mannigfache Veränderungen, sie schrumpfen, werden in die Länge gezogen und deformiert. Es kommt dann — stellenweise — zum bekannten Bild der parakeratotischen Hornschicht, mit exquisit länglichen, spindelförmigen, intensiv Farbe annehmenden Kernen, die sich oft bis zu den höchsten Anteilen der Hornschicht, gewissermaßen bis zur Oberfläche der Warze verfolgen lassen;

7. schließlich wird die Hornschicht zum allergrößten Teil oder gänzlich kernfrei und nur entsprechend den Papillenköpfen sind noch Reste von Kernansammlungen festzustellen.

Natürlich sind diese hier schematisch aneinandergereihten Phasen im Ablauf der cytologischen Veränderungen der Hornschicht nicht scharf voneinander abgesetzt, sie zeigen vielmehr zahlreiche Übergänge. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß alle diese Zellveränderungen, namentlich die der Hornschicht einen ganz bestimmten, cytologischen Gesetzmäßigkeiten unterliegenden Ablauf aufweisen. Von Interesse ist auch gewissermaßen die Reinheit dieser Zellveränderungen, nachdem, wie schon *Unna* hervorhebt, Leukocyten selbst in der Hornschicht älterer Warzen vollkommen fehlen. Zuweilen bin ich an der Oberfläche zerklüfteter Warzen und in oberflächlichen Fissuren der Hornschicht, hingegen nie in tieferen Anteilen derselben, in Haufen liegenden Kokken begegnet, die jedoch keine Reaktion von seite des Gewebes auslösten.

Dem Studium der Warze kommt, wie vorliegende Arbeit zeigt, sowohl in pathologisch-anatomischer Hinsicht als auch im speziellen für die theoretische Dermatologie und nicht zuletzt für die Chlamydozoenforschung eine gewisse Bedeutung zu; sie stellt ein klares Beispiel für die „Einschlußbildung im Zellkern" dar und weist mannigfache Beziehungen zum spitzen Kondylom auf, bei dem wir ebenfalls dem bemerkenswerten Vorgang des *Zellkernparasitismus* begegnet sind. Die Untersuchungen über die Ätiologie dieser zwei infektiösen Akanthome des Menschen führen zur Erforschung ähnlicher *Hautaffektionen beim Tier* (sogenannte Papillomatose des Rindes, Papillome des Pferdes und Hundes usw.), deren Studium den Inhalt weiterer Forschungen abgeben soll.

Literatur.

Auspitz, Über das Verhältnis der Oberhaut zur Papillarschicht 1870 und Ziemssens Handb. 1883. — *Bowen*, Boston med. a. surg. journ. 1907, S. 781. — *Dubreuilh*, Contribution à l'étude clinique et anatomique de la verrue plantaire. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1895. — *Kühnemann*, 1. Beiträge zur Anatomie und Histologie der Verruca vulgaris. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1889, Nr. 8. 2. Zur Bakteriologie der Verruca vulgaris. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 9. 1889. — *Lipschütz, B.*, 1. Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen (siehe Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1924). 2. Cytologische Untersuchungen über das Condyloma acuminatum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1924. 3. Ein Beitrag zur Kenntnis der Ätiologie der Warze (Verruca vulgaris). Wien. klin. Wochenschr. 1924. 4. Untersuchungen über Paravaccine. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1919. 5. Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1921. — *Martinotti*, Singolare reperto istopatologico osservati nella verruca porro. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle XIX. Riun. d. soc. ital. di dermatol. e sifilogr., 14. bis 16. XII. 1922. Roma. — *Payne*, Papular acneiform eruption with colloid masses resembling those found in molluscum contagiosum. Brit. journ. of dermatol. 1891. — *Sangiorgi*, Über einen Befund in der Warze (Verruca porro). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 76. 1915. — *Ullmann, E. V.*, On the aetiology of the laryngeal papilloma. Acta oto-laryngol. 1923. — Die Erklärung der Abbildungen ist dem Text zu entnehmen.

(Aus der Dermatologischen Klinik in Zürich. — Direktor: Prof. Dr. *Br. Bloch.*)

Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose mit besonderer Berücksichtigung der Allergieerscheinungen.

Von

Dr. **Edwin Ramel**,
Assistent.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. September 1924.)

Seit den grundlegenden Arbeiten *Buschkes* über die Hautblastomykose kommt der letzteren die Bedeutung einer wichtigen und schweren Infektionskrankheit zu, die, in Anbetracht unserer noch unvollkommenen Kenntnisse über die Hefepilze sich praktisch in 2 Hauptgruppen trennen läßt: die Blastomykose des Typus Busse-Buschke und die Blastomycosis americana. Da die seit dem Bericht von *Buschke* im Kolle-Wassermann'schen Handbuch erschienene Literatur und der heutige Stand der Frage in dem kürzlich erschienenen Referate von *Buschke* und *Rosenbaum* (Ztbl. für Haut- und Geschlechtskrankheiten **13**, S. 305) eine ausführliche Würdigung erfahren hat, so erübrigt es sich, hier darauf einzugehen. Nur einige Bemerkungen, die mir von einem gewissen Belang zu sein scheinen, seien gestattet.

Wie aus dem erwähnten verdienstvollen Referate hervorgeht, ist die Lehre der Blastomykose trotz der zahlreich vorliegenden Arbeiten auch heute noch ein sehr schwieriges und kompliziertes Kapitel, das sowohl vom Standpunkt der botanischen Klassifikation und Systematik, als der Klinik aus noch sehr der Klärung bedarf. Das beruht zum Teil in der Sache selber, nämlich am Mangel geeigneter, einfacher und sicherer botanischer Kriterien zur Unterscheidung der verschiedenen in Betracht kommenden Erregerstämme sowie an der außerorentlichen Verschiedenheit der klinischen Krankheitsbilder. Zum Teil ist daran — das ergibt ein Studium der Originalarbeiten ohne weiteres — aber auch oft die Lückenhaftigkeit des publizierten Materials schuld. Sie erschwert resp. verunmöglicht manchmal die richtige Beurteilung und Klassifizierung der Fälle sehr. Schon aus diesem Grunde rechtfertigt sich die Mitteilung weiteren kasuistischen Materials aus der im ganzen doch immerhin sehr seltenen Krankheitsgruppe, sofern es auf sorg-

fältiger klinisch-bakteriologischer Beobachtung beruht. Es gibt aber noch einen weiteren und wie mir scheint viel wichtigeren Grund für die Mitteilung derartiger Beobachtungen, auf den ich späterhin ausführlich zu sprechen kommen werde: das ist die Vernachlässigung der *biologischen Reaktionen* im blastomykotischen Organismus, die wir unter dem Sammelbegriff der Allergie zusammenzufassen pflegen.

Darüber finden sich nur von *Stein* einige Angaben (positive Cutireaktion mit Pilzextrakt). Sie beziehen sich aber auf die Gilchristsche Dermatose, während in dieser Hinsicht die eigentliche, durch den Kryptokokkus hervorgerufene Blastomykose (Form *Busse-Buschke*) eine glatte Lücke aufweist (*Buschke* erwähnt 1913 nur, daß eine Immunität nicht festgestellt werden konnte). Bezeichnend für diese Sachlage ist die Bemerkung im oben erwähnten Referat, „daß es über die Biologie der Hefen an sich wohl eine riesige Literatur gibt, daß man jedoch über die biologischen Beziehungen zum Organismus so gut wie gar nichts weiß".

Busse und *Rosenbaum* akzeptieren in ihrer Übersicht die von *Ota* vorgeschlagene Einteilung der pathogenen Hefen in: Kryptokokkus (d.h. Sproßpilze ohne Mycelien oder Mycelanlagen) und Myceloblastanon (mit den entsprechenden Anlagen), wobei die zweite Gruppe wiederum in drei Untergattungen zerfällt. Wie bei allen derartigen, nachträglichen Einteilungen ergibt sich nun aber auch hier sofort die große und vielfach unüberwindbare Schwierigkeit, das vorliegende, in der Literatur niedergelegte Material, das natürlich ohne Kenntnis dieses Einteilungsprinzips und, wie schon erwähnt, öfters überhaupt lückenhaft beobachtet und verwertet worden ist, in ein solches — post festum — Schema einzuordnen. Die Autoren kommen daher auch folgerichtig dazu, wiederum — im Gegensatz zu früheren Bestrebungen — alle die, z. T. klinisch und doch auch wohl ätiologisch so heterogenen Krankheitsbilder der Autoren (Busse-Buschkesche Form, die Gilchristsche Dermatose, das Granuloma coccidiodes, die Kaufmann-Wolfsche Erosio interdigitalis und vieles andere) unter dem Sammelnamen Blastomykose zusammenzufassen. Es ist aber meines Erachtens wahrscheinlich und auch wünschenswert, daß sich später die ganze vielgestaltige und heterogene Krankheitsgruppe in wohl definierte und einheitliche Teile auflösen wird, genau wie das mit den Hyphomycetenerkrankungen gegangen ist; denn das eine verbindende und gemeinsame Merkmal, das Vorkommen von Sproßformen in dem krankhaften Gewebe, kann unmöglich auf die Dauer als entscheidend anerkannt werden, ebensowenig als etwa das Vorkommen von Mycelfäden oder Sporen bei den Hyphomykosen. Damit sich eine solche Entwicklung vollziehen kann, dazu bedarf es allerdings einer sehr erheblichen Vermehrung von nach allen Richtungen hin einwandfrei untersuchtem kasuistischem

Material. In noch höherem Maße würde, in Analogie zu den Ergebnissen bei den übrigen Infektionskrankheiten, zu einem solchen Fortschritt die Heranziehung der spezifischen, biologischen Reaktionen (Allergie, Komplementfixation usw.) beitragen, die bisher gerade auf diesem dornigen Gebiete vernachlässigt worden sind.

Ich gehe nun zur eigenen Beobachtung über, die wir der Zuweisung von Herrn Prof. *Hedinger* verdanken, der zuerst an einem excidierten Hautstück, das ihm vom behandelnden Arzt zugeschickt wurde, die Natur des Leidens erkannte.

I. Krankheitsverlauf.

59jährige Schneiderin, immer in Zürich, Familien- und persönliche Anamnese o. B. Seit Januar 1923 etwas müde, wenig Appetit. Dieser Zustand dauert bis Frühjahr. Beginn des jetzigen Leidens April 1923, mit vagen Schmerzen am linken Vorderarm, anfangs ohne objektive Veränderungen. Allmählich diffuse Schwellung an der Ulnarseite des Vorderarmes und zunehmende Beschränkung der Bewegung im Ellenbogengelenk. Zugleich in der linken Axilla Gefühl von Spannung und Ausbildung eines walnußgroßen druckempfindlichen Gebildes. Anfang Juli stieß Pat. mit dem linken Vorderarm auf eine Kante auf; daraufhin wurde die Schwellung blaurot, entzündlich, die Haut darüber verwuchs mit der Unterlage und wurde gespannt, allmählich dünner und brach ziemlich spontan auf; es bildete sich ein krateriformes Geschwür, mit blutigem Sekret. Pat. tritt, da sie sich sehr mitgenommen fühlt, in ärztliche Behandlung.

Status 15. VIII. 1923. Mittelgroße, grazile, schwächliche Person in reduziertem Ernährungszustand. Nervensystem und Reflexe normal. Ebenso Herz, Lunge, Eingeweide o. B. Leber, Milz nicht vergrößert. Lymphdrüsen, außer linker Axillardrüse normal. Es besteht eine Struma nodosa. An den Tibiakanten und an beiden Malleolen starke weißliche teigige Ödeme. Vorderseite der rechten Tibia durch eine periostale Auflagerung flach gewölbt, breit und derb. Urin o. B.

Blut: 18. III. 1923. Hb. 70%; rote Blutkörperchen 3 950 000; weiße Blutkörperchen 5600; Neutrophile 77,3%; Monocyten und Übergangsformen 9,1%; Eosinophile 3,0%; Lymphocyten 9,1%; Mastzellen 1,5%.

Spezieller Status: Ungefähr in der Mitte des linken Unterarmes auf der Ulnarseite 4 : 2 cm großes Ulcus mit ganz unregelmäßigen ausgefressenen, zum Teil weit unterminierenden überhängenden Rändern und tumorartig gewuchertem granulomatösem Grunde. Granulationen: fleischrot, üppig wuchernd, unregelmäßig grob. Sonde tritt wie in morschen Zunder ein bis auf das glatte Periost und läßt sich an den Rändern auch mit Leichtigkeit 1 cm und mehr unter die Gewebehaut stoßen. Die Granulationen haben zum größten Teil das subcutane Gewebe zerstört und sind unmittelbar mit Periost und umgebender Haut verwachsen. Aus den Buchten des Ulcus entleert sich reichlich bräunlich-blutiger, ziemlich dünnflüssiger Eiter. In der Umgebung bläulich-rot, verfärbt und maceriert, medial- und dorsalwärts vom Hauptdefekt, finden sich noch zwei, nicht viel über stecknadelkopfgroße, flache, scharf umrandete, runde Ulcerationen. Bei der Untersuchung mit der Sonde erkennt man, daß der Grund dieser Ulcerationen von einem ebenfalls sehr matschigen und auffallend weit in die Umgebung und nach der Tiefe reichenden Granulationsgewebe gebildet wird. Beide Geschwüre sitzen inmitten einer burgunderroten, diffus infiltrierten und gespannten Haut, die sich gegen das Hautulcus zu allmählich in Granulationsgewebe umwandelt.

Die obere Partie des Vorderarms, insbesondere die Gegend des ulnaren Endes ganz diffus aufgetrieben, ohne daß es möglich wäre, irgendeinen subcutanen Herd

abzutasten. Auf Druck, Ellenbogengelenk schmerzlos. Die Bewegungen deutlich eingeschränkt: Exkursion gelingt nur bis auf einen Winkel von 145° und stößt dann auf einen festen Widerstand.

Ganze linke Hand atrophisch, am stärksten am Hypothenar. Die Finger etwas starr durch ein starkes wegdrückbares Ödem, fast stielrund. Hautfalten über den Interdigitalgelenken fast verstrichen, Pigmentgehalt gegenüber der gesunden Haut herabgesetzt. Beugungsfähigkeit der Finger und des Handgelenkes etwas eingeschränkt. Keine Schmerzen.

Cubitale Drüsen nicht zu fühlen, dagegen eine etwa taubeneigroße, gut bewegliche Drüse unter dem Latissimus dorsi und eine fast haselnußgroße Drüse in der linken Axilla.

Röntgenaufnahme am 15. III. 1923 ergibt ausgesprochene Atrophie beider Vorderarmknochen.

Im distalen Drittel des Ulnarschaftes an der Kleinfingerseite ein flacher, 2 cm langer und ca. 1 cm breiter, muldenförmiger Knochendefekt mit Osteophyten am Rande. Ein Periostmantel umkleidet die Ulna daselbst. Der Boden der Mulde osteo-sklerotisch verdickt. Der Befund spricht für ein Übergreifen eines entzündlichen Weichteilprozesses auf den Knochen mit sekundärer, osteomyelitischer Reaktion.

Übrige Haut der Pat. außer ephelidenartigen Flecken an beiden Armen und dem schon erwähnten Stauungsödem beider Füße o. B.

Da dieses klinische Bild weder einer Lues III noch einer Tbc. colliquativa entsprach, dachten wir an eine Pilzerkrankung. Wir dachten vor allem an eine Sporotrichose. Doch ergaben die Ausstrichpräparate aus dem sezernierenden Ulcus sehr zahlreiche, runde, kugelige Gebilde, etwa von dem Umfang roter Blutkörperchen, meist sehr stark grampositiv, zum Teil isoliert, zum Teil gruppiert, in einer amorphen Masse wie ein syncytiales Gebilde eingeschlossen mit doppelt konturiertem Membran. Auf Grund dieses Ergebnisses wurde die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Hautblastomykose gestellt. In der Tat wuchsen in den folgenden Tagen auf Maltoseagar reichlich, weißliche, rahmartige üppige Kolonien einer echten Hefe. Damit war allerdings noch keineswegs bewiesen, ob den gefundenen Hefen auch eine sichere ätiologische Bedeutung zukomme, oder ob es sich lediglich um ein saprophytisches Vorkommen in dem offenen Ulcus handelte. Auf eine intracutane Injektion von Alttuberkulin von 1 : 10 000 trat zwar eine starke lokale Reaktion sowie Spannungsgefühl in der linken Axilla auf; dagegen fehlte vollkommen eine Herdreaktion am Ulcus sowie eine Temperaturerhöhung. Auch ließ sich das Aussehen des Ulcus nur sehr schwer mit einer Tuberkulose in Übereinstimmung bringen.

Zur weiteren Aufklärung und zum therapeutischen Zwecke wurde die Ulceration zum Teil am 8. VIII. excidiert. Die Granulationen wurden ausgekratzt und teils zu histologischen Untersuchungen, teils zur Tierimpfung verwendet, der Grund des Defektes mit Pyrogallolgelanth bestrichen; davon änderte sich das klinische Bild.

24. VIII. Es bestehen jetzt zwei nebeneinander liegende, schmierig-eitrige Ulcerationen, deren lange Achse mit derjenigen des Vorderarmes zusammenfällt. Der größere Defekt, 5 : 3 cm, sitzt im unteren Drittel des Vorderarmes an seiner Vorderseite, der kleinere, 2,5 : 1 cm, lateral, mehr auf der Streckfläche, länglich ausgezogen. Der schmierig-eitrige Grund an beiden mit nekrotischem, diphtheroidem Belag von schmutziggrüner Farbe. Die Sonde dringt bis tief in den druckempfindlichen Knochen hinein. Die Ränder der Geschwüre fallen steil ab; die Epidermis bildet einen lineären weißen Saum um die Ulcera herum. Die Peripherie ist livid gefärbt, geht allmählich ins Gesunde über.

Diese torpiden Geschwüre zeigten, trotz den verschiedensten therapeutischen Mitteln auffällig geringe Tendenz zur Heilung. (Wiederholte Auskratzungen des zerfallenden Gewebes, lokale Ätzungen mit Pyrogallol, feuchte Eau-d'Alibour-Verbände. Jodtinktur, Vioformsalbe, Röntgentherapie.)

Die Veränderungen gingen trotz dieser Behandlung nur langsam zurück. Während 6 Wochen blieb reichlicher, fadenziehender Eiter bestehen, der sehr zahlreiche Hefen enthielt und aus unterminierten Fistelgängen hervorquoll. Am 10. XI. 1924 sahen die beiden parallel verlaufenden Geschwüre wie zwei muldenförmige Defekte aus, das kleinere 2 : 0,5 cm, das größere 3,5 : 8 cm. Zwischen beiden Geschwüren epithelisiertes narbiges Gewebe. Das größere Geschwür, dem Cubitalrand entsprechend und mit dem Knochen in engerem Zusammenhang stehend, wies einen schmierig-schleimigen Grund auf, der aus morschen zerfallenen, leicht blutenden Granulationen bestand. Die Ränder wallartig erhaben, leicht unterminiert, blaurot gefärbt und derb. Der kleinere Defekt fast vollständig epithelisiert.

Die excidierten Stücke wurden teils in dem Laboratorium der Klinik, teils im Pathologischen Institut in Zürich (Prof. *Hedinger*) untersucht und ergaben folgenden Befund:

„Es handelt sich um ein eigenartiges Granulationsgewebe mit zahlreichen, zum Teil ziemlich erweiterten Gefäßen, vorwiegend aus diffus zerstreuten oder in Häufchen gruppierten, polynucleären Leukocyten bestehend, stellenweise auch Lymphocyten enthaltend. Neben diesen Elementen finden sich außerordentlich viele runde Zellen mit einem runden, blassen Kern und konzentrisch geschichtetem Plasma. Diese Zellen wechseln in ihrem Umfang von 1—3 mal Lymphocytengröße. Stellenweise sind sie perlschnurartig aneinander gereiht, gelegentlich bilden sie auch sanduhrartige Figuren. Bei der von *Busse* angegebenen Färbung für Sproßpilze ergeben sie einen leuchtend roten Ton. Es handelt sich demnach um Sproßpilze. Ab und zu kann man atypische Riesenzellen beobachten, in deren Mitte sich ein Parasit befindet. Die Parasitenherde sind meist von reichlichen Leukocyten umgeben. An einigen Stellen findet man auch ausgedehnte Nekrosen.

Die vorliegende Affektion ist mit größter Wahrscheinlichkeit als *Blastomykose* aufzufassen."

Der Rest des excidierten Granulationsgewebes wurde am 15. VIII. 1923 4 Meerschweinchen und 4 weißen Mäusen subcutan und intraperitoneal eingeimpft (siehe weiter unten).

Am 25. VIII. 1923, 10 Tage nach der Auskratzung des offenen Herdes am linken Vorderarme war die vergrößerte Axillardrüse links noch ganz unverändert. Excision unter Lokalanästhesie. Wir fanden aber bei der Operation, daß nicht nur eine Drüse, sondern die ganze Axillargruppe beteiligt war, und es wurde ein Konglomerat von 4 Lymphdrüsen entfernt. Die größte erreichte die Größe eines Hühnereies. Ihre Oberfläche war regelmäßig, graurot gefärbt und ließ zahlreiche, feine Gefäße erkennen. Auf dem Schnitt sah sie glasig und glänzend aus. Ihre Konsistenz war ziemlich fest und homogen. Dieses makroskopische Aussehen sprach für eine diffuse, tuberkulöse Lymphadenitis.

Histologieuntersuchung dieser Axillardrüse: Der Lymphknoten weist eine diffuse, produktive Entzündung auf, die die ganze Oberfläche einnimmt, so daß von der normalen Struktur der Drüse nur geringe Spuren übrig bleiben. Die Veränderungen bestehen zum Teil aus epitheloiden Zellen, die in meistens scharf abgegrenzten polycyclischen Knötchen vereinigt sind. Sie enthalten mitunter große Langhanssche Riesenzellen. Diese epithelioiden Knötchen zeigen gar keine Zeichen einer Kaseifikation und scheinen öfters durch eine Lymphspalte von dem umgebenden Parenchym getrennt zu sein, als ob sie sich in dem Reticulum

der Sinusräume entwickelt hätten. Neben dieser tuberkuloiden Struktur sind in den übrigen Partien der Lymphdrüsen die Zeichen einer zelligen, produktiven Entzündung vorhanden, die keinen spezifischen Charakter erkennen läßt. Die normale Zeichnung der Markstränge und der Keimzentren ist verwaschen, und in den Sinusräumen sind zahlreiche Plasmazellen und Fibroblasten vorhanden, die sich mit den Lymphocytenansammlungen vermischen. Zahlreiche erweiterte Blutgefäße ziehen durch das Parenchym. Die Randsinus sind bis dicht unter der Kapsel von dem zelligen Infiltrat eingenommen.

Nach *Ziehl* keine Tuberkelbacillen, nach *Gram* einige sehr spärliche grampositive kugelige Gebilde, die zunächst nicht ohne weiteres als Blastomyceten angesehen werden können. Dagegen ergeben die Färbungen mit verdünntem Fuchsin nach *Busse* sowie die von *Buschke* angegebene Methode zahlreiche einwandfreie Blastomyceten. Sie sehen sehr polymorph aus und liegen regellos zerstreut, z. T. in Häufchen gruppiert im erkrankten Gewebe. Mitunter zeigen sie mit den Lymphocyten so große morphologische Ähnlichkeit, daß sie damit verwechselt werden könnten. Das beste Resultat hat uns in diesem Falle die Darstellung nach *Busse* geliefert; die doppelkonturierte Membran kam dabei mit aller Deutlichkeit zum Ausdruck.

Ergebnis der Inokulationen. a) Primärulcus: Das excidierte Material wurde auf 4 Meerschweinchen und 4 weiße Mäuse teils subcutan, teils intraperitoneal verimpft. Die Mäuse wurden einige Tage später getötet. Sie ergaben bei der Sektion keine sichtbaren Zeichen einer Blastomykose. Die Meerschweinchen wurden weiter verfolgt. Nach 10 Wochen hatten die Tiere an Gewicht zugenommen und sahen nicht im geringsten krank aus. Sie wurden dann getötet. Bei 2 subcutan geimpften war der Befund an sämtlichen Organen durchaus normal. Die 2 anderen, intraperitoneal geimpften Tiere zeigten in den unteren Lungenlappen eine *hämorrhagische Pneumonie*, die sich bei der histologischen Untersuchung aus diskreten Blastomykoseherden zusammensetzte. Es handelte sich um peribronchiale und perivasculäre Entzündungsherde, mit einer enormen Erweiterung der Gefäße. In den hauptsächlich aus Leukocyten, wenigen Lymphocyten und Fibroblasten bestehenden Infiltrationen zerstreute, außerordentlich polymorphe, meist aber mit einer typischen akzidentellen Membran versehene Hefen.

b) Drüse: Bei 4 mit Drüsenbrei geimpften Meerschweinchen entwickelte sich eine einwandfreie Tbc. mit käsiger Einschmelzung der Lymphdrüsen sowie diskreter Aussaat von kleinen Tuberkeln in der Milz. Zahlreich ziehlfeste Tb. in den Ausstrichpräparaten. Übrige Organe ohne mikroskopische Veränderungen. Wir konnten aber bei den 4 Tieren keinen Befund erheben, der für eine Blastomykose gesprochen hätte.

Fassen wir das Bisherige zusammen, so ergibt sich: Die Patientin leidet zweifellos zugleich an zwei Krankheiten, einer *Tuberkulose* und einer *Blastomykose*. Die Tuberkulose ist in der Axillardrüse lokalisiert und dort sowohl histologisch als durch den Tierversuch einwandfrei nachgewiesen. Nach der Anamnese ist es wahrscheinlich, daß diese Tuberkulose schon seit längerer Zeit bestand, aber erst bei der Schwellung, die nach der sekundären Infizierung dieser Drüse durch Blastomyceten sich nachträglich ausbildete, der Patientin recht zum Bewußtsein kam.

Der ulcerierte Knoten am linken Vorderarm, der in Wochen heranwuchs, mit der Haut verlötete, auf den Knochen übergriff und schließlich ulcerierte, hat zweifellos mit Tuberkulose nichts zu tun, sondern stellt eine reine *primäre Blastomykose* dar. Die Affektion unterscheidet

sich von einer Tuberkulose nicht nur durch ihr klinisches Aussehen, sondern sie zeigt vor allem im histologischen Ausbau keine Spur einer Tuberkulose. *Vielmehr kann die Gewebsreaktion, wie sie oben beschrieben worden ist, mit ihren aus Leukocyten, spärlichen Lymphocyten und Riesenzellen bestehenden Gefäßinfiltraten als bis zu einem gewissen Grade charakteristisch für eine Blastomykose angesprochen werden.* Typische Hefezellen lassen sich färberisch und durch die Kulturen nicht nur im Geschwürsekret nachweisen, sondern finden sich auch reichlich in den Schnitten, z. T. in Riesenzellen. Mit den Gewebsstücken inokulierte Meerschweinchen zeigen eine Lungenblastomykose, dagegen keine Tuberkulose. Die Axillardrüse selbst ist offenbar als eine Mischinfektion von Blastomykose und Tuberkulose aufzufassen. Die Doppelinfektion manifestiert sich sowohl im histologischen Bild als auch im Nachweis beider Erreger: die Hefezellen finden sich in den Schnitten, die Tuberkulose tritt durch den Tierversuch zutage.

Bis dahin lag bei der Patientin eine rein lokale Form der Blastomykose vor, immerhin war doch schon die regionäre Lymphdrüse befallen. Der weitere Verlauf belehrt uns aber, daß auch diesem Falle die *Tendenz zur Generalisierung* innewohnte.

Ungefähr 2 Monate nach dem Spitaleintritt, nachdem der primäre Herd allmählich zurückgegangen war, entwickelte sich (gegen Ende Oktober 1923) eine ca. rappenstückgroße, nekrotisierende Läsion an der Stirne, die an Ekthyma erinnerte. Sie bestand aus einer feuchten, schwarzgrau gefärbten Borke, die deutlich in die Haut eingelassen war. Nach ihrer Entfernung kam eine wie herausgestanzte Ulceration zum Vorschein, deren Grund ein gelbgrünes bis gelbrotes, morsches Gewebe aufwies. Dieser Grund sezernierte ein fadenziehendes Sekret, das reichliche Blastomyceten enthielt. Die Infiltration reichte bis zur Fascia. Unter Auskratzung und Ätzung mit Pyrogallol heilte die Ulceration in einigen Tagen zu. Sie wurde aber von weiteren spontanen Eruptionen gefolgt.

12. XI. 1923. Seit 2 Tagen sind 3 erbsengroße flachkugelige Knötchen aufgetreten; die beiden ersten sitzen nebeneinander, ungefähr einen Finger breit oberhalb des rechten Mundwinkels, das dritte ist am oberen Teil der linken Halsseite lokalisiert. Es sind dunkelrote, weiche Papeln, die im Zentrum eine eingelassene, braunrote Borke aufweisen. Der periphere Teil zeigt zahlreiche, durchscheinende, hämorrhagische Streifen. Unter der Borke findet sich ein zentraler, miliarer Absceß, der Blastomyceten enthält. Auskratzung der drei Efflorescenzen. Pyrogallol.

22. XI. 1923. Seit gestern ist ein ähnlicher fluktuierender Knoten direkt außerhalb des linken Mundwinkels zu sehen. Im Ausstrichpräparat Hefen.

29. XI. 1923. Unter der oben erwähnten Behandlung Efflorescenz narbig zugeheilt.

21. XII. 1923. Eine stecknadelkopfgroße, papulopustulöse und hämorrhagische Efflorescenz hat sich in der Mitte der linken Augenbraue entwickelt, eine zweite, ähnliche in der Gegend des rechten Unterkiefers. An der linken präaurikularen Gegend eine flachgewölbte Rötung und Schwellung, bohnengroß und bis in die Subcutis reichend. Bei Incision zäher, schleimig-flüssiger Eiter, der Hefen enthält. Spülungen mit H^2O^2 (10 proz.), Jodtinktur, Tamponade mit Vioformgaze. Die anderen Efflorescenzen werden ausgekratzt.

3. I. 1924. Der präaurikuläre Absceß ist fast geheilt. Es bleibt ein blaßrotes, narbiges Infiltrat bestehen.

Unterhalb des linken Ohrlappens ist eine neue diffuse violettrot gefärbte Infiltration zum Vorschein gekommen, die peripher allmählich in die normale Haut übergeht. In der Tiefe ein druckempfindlicher, prall-elastischer Tumor, der den Eindruck einer Lymphdrüse erweckt. Incision ergibt ein dickes blutiges Sekret. Im Ausstrich Hefen *positiv*. Lokale Therapie: Jodtinktur, Vioformgaze.

10. I. 1924. Der skrofulodermartige Absceß ist deutlich zurückgegangen und entleert kein Sekret mehr. Dagegen neue Efflorescenzen im Gesicht: die eine täuscht eine ekthymatiforme Pyodermie vor und sitzt auf der linken Schläfe. (1centimesstückgroße, eingelassene Borke, die von einem lebhaft geröteten, infiltrierten Rand umgeben ist.) Nach Entfernung der Kruste ein blutig schmieriger Grund, das Gewebe auffallend morsch und schleimig.

Im Ausstrichpräparat Hefen positiv. Am Kinn noch zwei acneähnliche Efflorescenzen, den oben beschriebenen ähnlich.

15. I. 1924. Unter Pinselungen mit Jodtinktur sind die letzten Efflorescenzen schneller zurückgegangen als früher.

Es traten also bei der Patientin während ungefähr drei Monaten (20. X. 1923 bis 15. I. 1924) sukzessive neue Eruptionen auf. Diese Eruptionen, welche nur *auf dem Blutwege* entstanden sein können (schubweises Auftreten, z. T. cutan-subcutaner Sitz!) waren an Gesicht und Hals lokalisiert. Sie stellten teils ekthymaähnliche, teils acneiforme, teils skrofulodermartige Efflorescenzen dar und enthielten ausnahmslos Hefen in einem zähflüssigen Eiter. Im Gegensatz aber zu den primären Geschwüren erwiesen sich diese hämatogenen Infektionen der Therapie viel zugänglicher. Wir gewannen den Eindruck, daß hierbei eine unter der Wirkung des Krankheitsprozesses allmählich sich einstellende Immunisierung im Spiele sein müsse. Diese Annahme wurde in der Tat durch den weiteren Verlauf, sowie durch den experimentellen Nachweis einer zur gleichen Zeit sich entwickelnden starken Allergie bestätigt, (vgl. weiter unten). Seit dem 15. I. 1924 sind nämlich keine neuen Efflorescenzen mehr erschienen und die Patientin hat sich von Tag zu Tag besser gefühlt. Das primäre Ulcus heilte bis Ende Februar vollkommen zu und hinterließ eine 2,5 cm lange, blaßrote Narbe, die in der Ulna eine 0,5 cm tiefe, rinnenförmige Einziehung hervorrief. Die dünne neugebildete Epidermis war mit dem Knochen verwachsen. Diese Narbe ist seither unverändert geblieben.

Die diffuse Auftreibung des linken Ellenbogens und der Hand sowie die dadurch bedingten funktionellen Störungen sind ebenfalls allmählich zurückgegangen. Eine Restitution ad integrum ist aber bis jetzt (ungefähr 6 Monate nach der klinischen Heilung) noch nicht erfolgt. Die aktive Extension des linken Oberarmes gelingt nur noch bis auf einen Winkel von 160°.

Der Ellenbogen selbst weist keine objektiven Veränderungen auf. Normal ist auch das Handgelenk sowie seine Funktion. Die Finger sind dagegen noch deutlich spindelförmig aufgetrieben und ihre Haut ist dünn, gespannt und sieht etwas atrophisch aus. Die Beugung der Finger 2 und 3 ist infolge einer relativen Versteifung in den Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenken noch deutlich beeinträchtigt. Diese Erscheinung dürfen wir wohl als das Produkt einer trophischen Fernwirkung ansehen.

II. Der Erreger.

Züchtungs- und Inokulationsversuche.

Die von uns gezüchtete Hefe ist auf Maltoseagar (nach *Sabouraud*) sehr gut und üppig gewachsen. Dieser Nährboden hat die anderen zuckerarmen Medien weitaus übertroffen.

Mikroskopisch bildet die Hefe schon nach 24 Stunden einen feuchten, lehmartigen, weißlichen Belag, der bis zum 7. Tag ungefähr seinen Höhepunkt erreicht, indem die Kolonien an Dicke allmählich zunehmen. Diese bilden kreisrunde, meist bis linsengroße, glänzende Scheiben, deren Ränder deutlich abgerundet sind. Durch Konfluenz fließen die runden Kolonien zu einer ausgedehnten, etwas unebenen Oberfläche zusammen. Mit zunehmendem Alter verdunkelt sich allmählich die weißliche Farbe der Kulturen und ist in einigen Wochen eine ockergelbe.

Mikroskopisch erweist sich die Hefe als sehr polymorph, besonders in den alten Kulturen, wo wir neben ganz kleinen Elementen mit einfachen Membranen ältere, kugelige Hefen mit einer dicken, doppelt konturierten, mehrschichtigen Membran erkennen. Es sind viele Zellen mit einer kleinen Tochterzelle versehen, die auf eine Vermehrung durch Sprossung hinweisen. Ab und zu sind vereinzelte Sproßketten vorhanden, die meistens aus drei Tochterzellen bestehen.

Die Sprossung ist die einzige Art der Reproduktion, die wir haben nachweisen können. Wir haben weder Mycel- noch Sporenbildung gefunden.

Die Hefen aus den Kulturen sind meistens, aber nicht alle, grampositiv, in den Schnitten dagegen nehmen sie die Gramfärbung sehr schlecht an. Ihr Protoplasma enthält zahlreiche Vakuolen und Granula. Im Gewebe, besonders bei der Tierblastomykose, sind die Blastomyceten von einer akzidentellen Membran umgeben, die mit verdünntem Carbolfuchsin sehr schön zur Darstellung kommt.

Die Untersuchung auf Gärungsfähigkeit mit der Mikromethode hat für Galaktose, Glucose und Saccharose ein negatives Resultat ergeben, was von *Ota* auch für andere pathogene Hefen beobachtet worden ist. Eine Hefe, die aus einer Erosio blastomycetica gezüchtet worden war, hat sich unter den gleichen Bedingungen und im Gegensatz zur ersten als gärungsfähig erwiesen. Agglutinationsversuche sind negativ ausgefallen.

Im *Tierversuch* hat sich die Hefe für Ratten, Mäuse und Meerschweinchen als pathogen erwiesen. Die Ratten sind nach drei Wochen gestorben und wiesen multiple Abscesse in den inneren Organen auf. Resistenter waren die Mäuse, die der Infektion einige Monate lang standhielten. Bei einer ist nach einer intravenösen Impfung eine Thrombophlebitis sowie eine moniliforme Lymphangitis blastomycetica aufgetreten. Gering ist ihre Virulenz für die Meerschweinchen, die auf die intracutane Impfung mitunter nur durch eine Lokalinfektion ant-

worten. Einige Zeit nach der spontanen Heilung dieses *„primären Affektes“* kann man in der Haut eine ausgesprochene Allergie nachweisen, die dem Tier gegen Reinfektion eine hochgradige Widerstandsfähigkeit verleiht. Ob diese zur vollen Immunität führt, ist zur Zeit noch nicht entschieden. Weitere Untersuchungen in bezug auf diese Immunitätsfragen der Blastomykose sind im Gang.

In ihren biologischen Eigenschaften, aus denen wir u. a. besonders die akzidentelle Membran, das Fehlen der Mycel- und Sporenbildung erwähnen möchten, entspricht die von uns gezüchtete Hefe den Anforderungen *Buschkes* und reiht sich in die Klasse der echten pathogenen Hefen des Typus Cryptococcus hominis ein.

III. Allergie und Immunitätserscheinungen bei der Blastomykose.

Wie wir bereits eingangs erwähnt haben, ist dieser Gegenstand bis jetzt beim Kryptokokkus, abgesehen von der zitierten Bemerkung von *Buschke*, noch nicht näher studiert worden. Das ist bei der Seltenheit der Fälle und dem bösartigen Verlauf auch ohne weiteres verständlich. Die folgenden, noch nicht ganz abgeschlossenen Untersuchungen zeigen jedoch, daß gerade hier die interessanteste Seite des Blastomykoseproblems liegt.

A. Reinokulationen am Menschen mit lebenden und abgetöteten Hefen sowie mit Blastomycin.

Diese Versuche wurden in der ersten Periode durchgeführt, als wir noch von der geringen Pathogenität der in unserem Fall gezüchteten Hefe überzeugt waren.

Am 6. IX. 1923 erhielt Patientin am rechten Oberarm:

Oben: intradermale Impfung mit lebenden Hefen aus einer Reinkultur auf Maltoseagar ($^1/_{20}$ ccm einer NaCl-Aufschwemmung).

Unten: idem mit abgetöteten Hefen.

Am linken Oberarm:

Oben: Percutane Impfung durch Scarification mit lebenden Hefen.

Unten: idem mit abgetöteten Hefen.

Die gleichen Versuche wurden bei zwei Kontrollpatientinnen mit abgetöteten Blastomyceten vorgenommen. Nach 24 Stunden waren die Kontrollen vollständig negativ.

Bei der Patientin selber wurden folgende Befunde erhoben:

Am r. Oberarm:

Oben (intrad. Inoculat.): erbsengroßes, gerötetes Infiltrat.

Unten (Kontrolle mit abgetöteten Hefen): flach kirschgroßes, gerötetes, cutanes Infiltrat.

Am l. Oberarm:

Oben (percutane Impfung): Impfschnitte gerötet.

Unten (Kontrolle mit abgetöteten Hefen): nihil.

Am vierten Tage (11. IX. 1923) nach der Inokulation war an den Stellen der percutanen Impfungen mit lebenden und abgetöteten Blastomyceten (links) sowie der intradermalen Einspritzung mit toten Hefen (am rechten Oberarm) nichts mehr zu sehen. Die intracutane Inokulation mit lebenden Hefen dagegen war fast unverändert geblieben. Es entwickelte sich allmählich ein walnußgroßer, fluktuierender, cutan-subcutaner Absceß, der diffus blaßrot gefärbt und von einer verdünnten Epidermis bedeckt war. Durch spontanen Durchbruch entstand ein torpides Ulcus mit klaffenden unterminierten Rändern. Am 19. XI, also nach zehn Wochen, wurde es incidiert und mikroskopisch untersucht. Es entleerte sich ein grün-gelblich gefärbtes, fadenziehendes Sekret, das Blastomyceten enthielt. Diese wuchsen schon nach 24 Stunden auf Maltoseagar üppig auf. Der Grund des inzidierten Knotens bestand aus einem morschen, feuchten, graurot gefärbten Gewebe. Unter wiederholten Auskratzungen und Ätzungen mit Pyrogallol heilte das Geschwür allmählich zu.

Eine zweite intracutane Impfung mit lebenden Pilzen wurde am gleichen Oberarm am 1. X. vorgenommen. Die verwendete Aufschwemmung in physiol. NaCl enthielt 43 500 Blastomyceten pro cmm. Am Tage nach der Impfung eine rappenstückgroße, diffus begrenzte Infiltration, stark gerötet und über das Hautniveau leicht erhaben, umgeben von einem hellroten entzündlichen Halo. Dieser ging nach 24 Stunden etwas zurück, und es entwickelte sich an der Impfstelle eine erbsengroße, flachkugelige Papel, deren eingesunkenes Zentrum eine blutige Borke aufwies. Unter der verdünnten durchsichtigen Epidermis sah die zentrale erhabene Zone weißlichgelb aus; der periphere Teil der Papel dagegen war lebhaft gerötet und bildete einen entzündlichen Saum, der allmählich in die gesunde Haut überging. Nach Entfernung der Borke quoll ein spärlicher fadenziehender Eiter empor. Im Ausstrichpräparat Hefen.

Am 4. X. 1923 wurde die Efflorescenz in toto excidiert und histologisch untersucht. Die Wunde heilte per primam.

Wir haben ferner zweimal (am 4. und 15. X. 1923) Einreibungen der unverletzten Haut der Unterschenkel mit der kultivierten Hefe und einer Oidiumkultur als Kontrolle vorgenommen, nachdem die Haut mit feuchten Verbänden 24 Stunden lang maceriert worden war. Beide Versuche ergaben jedesmal den gleichen Verlauf. Es traten am 3. bis 4. Tage disseminierte, follikuläre, von einem linearen Halo umgebene Püstelchen auf, die innerhalb einer Woche spontan involvierten. Die Oidiumpüstelchen waren eher zahlreicher als die Blastomyceteneffloreseenzen. Beide sahen übrigens gleich aus.

Wie die obigen Versuche zeigen, war die Virulenz der gewonnenen Hefe nur eine geringe. Es gelang nämlich nicht, eine Superinfektion durch percutane Inokulation zu erzeugen. Die aufgetretenen follikulären

Püstelchen und die Rötung nach der Scarification gingen in einigen Tagen zurück. Die Superinfektion haftete nur nach intracutaner Impfung. Einmal angegangen, zeigte sie aber nur geringe Tendenz zur Spontanheilung, was deutlich aus dem ersten Reinoculationsversuch hervorgeht. Es bildete sich ein bläulichrotes Knötchen schon am Tage nach der Infektion, das sich allmählich in einen Absceß umwandelte und die Haut durchbrach. Das eingetretene Ulcus zeigte ein minimales peripheres Wachstum, blieb dann aber lange Zeit hindurch stationär. Als besonders bemerkenswert ist zu notieren, daß zu dieser Zeit noch keinerlei allergischer Zustand vorhanden war. Beide Reinoculationen entwickelten sich ohne irgendwelche Zeichen einer stärkeren, akuten Entzündung. Nur an der Stelle der intradermalen Injektion mit toten Hefen zeigte sich eine merkliche Rötung, die aber mit den in einem späteren Stadium beobachteten allergischen Reaktionen nicht zu vergleichen war.

Weitere Allergieversuche wurden erst etwa vier Monate später (März 1924) angestellt, zu einer Zeit also, wo die spontane Infektion bereits vollständig geheilt war. Es kam hierzu eine Hefevaccine zur Verwendung, die wir aus einer 14 Tage alten, in physiol. NaCl-Lösung aufgeschwemmten Kultur hergestellt hatten. Die Abtötung geschah durch einstündiges Erhitzen auf 60° und Zustaz von 0,5% Phenol. Rückimpfungen auf Maltoseagar ergaben Sterilität dieser Vaccine. Im Kubikzentimeter waren etwa 53 Millionen Hefen enthalten.

Am 13. III. 1924 wurde 0,1 diese Vaccine am linken Oberarm intradermal eingespritzt.

Nach 24 Stunden *stark positive Reaktion*, kreisrunde, stark gerötete, flache Infiltration von 6 cm Umfang. Die umgebende Haut bildet einen anämischen Halo. An der Einstichstelle ist ein linsengroßes, leicht erhabenes, braunschwarz gefärbtes Infiltrat vorhanden. Patientin hat kein Fieber bekommen, sie gibt einen leichten lokalen Juckreiz an.

Nach 48 Stunden hat die Reaktion zugenommen, sie ist jetzt handtellergroß und viel röter.

In den folgenden Tagen ging diejReaktion allmählich zurück. Am zweiten Tage war an der Einstichstelle nur noch eine linsengroße, oberflächliche Ulceration mit diffusem entzündlichen Halo vorhanden. Im Sekret vereinzelte, schlecht färbbare Blastomyceten. Unter indifferenten Verbänden heilte das Ulcus bis zum 29. Tage zu.

Eine weitere Prüfung der Allergie wurde ungefähr sechs Wochen nach der ersten (1. V. 1924) ausgeführt. Die vorige Vaccine wurde wieder benutzt (T 53). Daneben wurde eine zweite, aus einer dreiwöchigen Kultur in gleicher Weise hergestellten Vakzine (T 114) verwendet. Ihr Titer betrug 114 000 000 Keime pro ccm. Sie wurde fünf Wochen nach der Herstellung eingespritzt. Aus dieser Vakzine (T 114) wurde noch ein zellfreier Extrakt nach Filtration durch Chamberlandkerze bereitet.

Wie für die Vakzine T 53, so waren auch die Sterilitätsprüfungen der Vakzine T 114 bis zum dritten Tag nach der Impfung auf Maltoseagar negativ ausgefallen, während die Kontrollkulturen nach 24 Stunden schon angegangen waren. Auf diese Resultate gestützt waren wir also berechtigt, diese Aufschwemmung T 114 intrakutan zu prüfen, um so mehr, als sie fünf Wochen lang nach der Herstellung unter Wirkung des 0,5 proz. Phenolzusatzes geblieben war. Es stellte sich aber nachträglich doch heraus, daß nicht alle Blastomyceten abgetötet worden waren, so daß die folgende Probe mit T 114 als eine *Reinfektion mit abgeschwächten Blastomyceten* betrachtet werden muß.

Am 1. V. 1924 wurden intracutan eingespritzt:

Am l. Oberarm: 0,1 ccm Vaccine T 114.

Am r. Oberarm: 0,1 ccm zellfreier Extrakt, sog. „*Blastomycin*".

Am r. Oberarm (unten): 0,1 ccm Vaccine T 53. Nach 24 Stunden: Am l. Oberarm hat T 144 eine kolossal starke Reaktion ergeben: 12×10cm große ovale, lebhaft gerötete, flach erhabene Infiltration, im Zentrum exsudativ. Diffuse Schwellung der Subcutis, lokale Druckempfindlichkeit. Vage Schmerzen in der linken Axilla.

Am r. Oberarm nach 54 Stunden:

Blastomycin: 3×4,5 cm große, lebhaft gerötete, ovale, flach erhabene Infiltration.

T 53 Idem. Der Umfang der Reaktion ist etwas größer.

Die Reaktionen auf Blastomycin und T 53 nahmen nach 48 Stunden an Intensität noch etwas zu, gingen dann aber schnell zurück. Sieben Tage später an der Blastomycinstelle eine 3 : 2 cm große rötliche Infiltration mit netzartigen Teleangieektasien. Im Zentrum ein weiches linsengroßes Knötchen als Stichreaktion. Die Reaktion auf T 53 sah gleich aus, ohne die Teleangieektasien. Probeexcision des Blastomycinherdes am zehnten Tage (s. Abb. 3). Die zentralen Knötchen an der Einstichstelle involvierten sich während der zweiten Woche und beide Reaktionen verschwanden bis zum 14. Tage spurlos.

Am l. Oberarm, wo die Reaktion eine viel stärkere Intensität aufgewiesen hatte, war der Ablauf auch viel langsamer. Die Reaktion erreichte in diesem Falle ihren Höhepunkt nach 48 Stunden. Die Infiltration hatte sich inzwischen der medialen Seite des Oberarmes entlang bis zum Ellenbogen ausgebreitet. Sie nahm dann jeden Tag ab, und an der Einstichstelle kam ein cutaner Absceß zustande. Am neunten Tage war eine frankstückgroße, rosarote, derbe Papel zu sehen, die im Zentrum von einer braunen Kruste bedeckt war. Die Ränder dieser Papeln waren unscharf begrenzt und gingen allmählich in die gesunde Haut über. Durch Abstoßung der Kruste bildete sie ein linsengroßes Geschwür mit unterminierten Rändern. Der Grund bestand aus grauroten weichen Granulationen, die ein serös-eitriges, leicht fadenziehendes Sekret sezer-

nierten. In diesem Sekret waren vereinzelte, nach Gram schlecht färbbare Blastomyceten. Diese gingen, auf Maltoseagar geimpft, nach vier bis fünf Tagen Latenzzeit langsam an. Um die Ulceration herum war die Haut blaßrot, livid gefärbt, leicht infiltriert, und unterhalb der klaffenden Ränder konnte die Sonde beinahe 0,5 cm tief eindringen.

Dieses Geschwür heilte *spontan* zu und wandelte sich in eine linsengroße narbige Einziehung um, die von einer dünnen, neugebildeten Epidermis bedeckt war. Die umgebende Haut livid, blaßrot gefärbt und etwas infiltriert. So sah die Reaktion am 26. Tage aus, wo sie zur histologischen Untersuchung excidiert wurde.

B. Humorale Antikörper.

Der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern bei menschlicher Blastomykose ist unseres Wissens bis jetzt bloß von *Hagiwara*, und zwar mit negativem Resultat versucht worden.

Diese Komplementbindungsversuche mit dem Serum der Patientin wurden in der ersten Periode der Krankheit (vor der Heilung und vor dem Auftreten einer deutlichen Allergie am 28. IX. und wiederum am 2. X. 1923) ausgeführt. Sie ergaben beidemal ein deutlich positives Resultat.

Unsere Technik war folgende:

Als Antigen diente eine Aufschwemmung von lebenden Hefen in physiologischer Kochsalzlösung (pro Kubikzentimeter 43 000 000), und zwar in dreifacher quantitativer Abstufung. Das Serum der Patientin wurde aktiv und inaktiviert verwendet. Die Kontrollen bestanden, abgesehen von den üblichen Hämolysekontrollen, in analogen Versuchsreihen:

1. Ohne Serum.
2. Mit aktivem Serum eines Gesunden.
3. Mit inaktiviertem Serum eines Gesunden.
4. Mit aktivem Serum eines Syphilitischen (WaR. positiv).
5. Mit inaktiviertem Serum eines Syphilitischen (WaR. positiv). Komplementbindungen bei 37°, 60 Minuten. Zusatz des sensibilisierten Schafblutes. Ablesung nach 60 Minuten bei 37° und nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur.

Nach 60 Minuten bei 37° ist in allen Röhrchen eine der Dichte der Hefeaufschwemmung entsprechende diffuse Trübung zu sehen, welche die Ablesung erschwert; immerhin fällt bereits auf, daß in den Röhrchen der Patientin sich ein blutiger Bodensatz findet.

Nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur hat sich in allen Röhrchen die Hefe gesetzt. Während sämtliche Kontrollen einen reinen Hefebodensatz und darüber eine durchsichtige dunkelrote Flüssigkeit zeigen, findet sich in den Röhrchen der Patientin neben dem Bodensatz aus Hefe auch ein solcher aus Blutkörperchen und darüber — in den unteren Antigenstufen — eine leicht rötliche Flüssigkeit.

Wir waren somit berechtigt, aus diesem Resultat den Schluß zu ziehen, daß in dem genannten Zeitpunkte mit dem Serum der Patientin sich eine Komplementbindung, unter Verwendung einer Aufschwem-

mung des aus ihr gezüchteten Stammes erzielen ließ, wobei sich kein Unterschied zwischen aktivem und inaktiviertem Serum ergab.

Als dieselben Versuche mit derselben Technik fünf Monate später (25. III. bis zum 2. IV. 1924) nach eingetretener Heilung und bei bestehender hochgradiger Allergie wiederholt wurden, fielen sie jedoch vollkommen *negativ* aus[1]).

IV. Histologische Ergebnisse.

Im vorangehenden sind die histologischen Veränderungen des primären Geschwürs schon beschrieben worden; wir möchten auf einige Details näher eingehen, die uns erlauben werden, die verschiedenen Phasen des histologischen Verlaufes der Blastomykose zu verfolgen. Ich gebe zunächst eine kurze Beschreibung der histologischen Veränderungen wieder, die wir in den verschiedenen Stadien der Krankheit gefunden haben.

a) Die primären *spontanen Ulcerationen* (Excision am 8. VIII. 1923) zeichnen sich vor allem durch ein sehr blutreiches Granulationsgewebe aus, das eine ganz enorme Zahl von neugebildeten Gefäßen aufweist. Zwischen den erweiterten Gefäßen sind zahlreiche lockere, ödematöse, dünne Bindegewebssepten vorhanden, die ein breitmaschiges Netz bilden. In den Maschen sind neben Fibroblasten vorwiegend Leukocyten zu sehen, u. a. sehr zahlreiche Eosinophile. Ferner sind die Maschen dieses eigenartigen Granulationsgewebes von Blastomyceten vollgepfropft. Sie sind meistens in kleinen Häufchen gruppiert und in einer homogenen Masse eingelagert. Reichliches intercelluläres Ödem. Ab und zu vereinzelte kleinzellige Infiltrate, die auch einige Plasmazellen erkennen lassen. Riesenzellen sind äußerst selten, Epithelioidzellen nur ganz spärlich am Rand des Herdes (Abb. 1).

Dieses schwammartige Granulationsgewebe scheint seiner Struktur nach einer Periode der schrankenlosen Vermehrung der Erreger zu entsprechen. Die Hefen weisen in dieser Periode der Krankheit nur wenige direkte Beziehungen zum erkrankten Gewebe auf. Die Blastomyceten scheinen in diesem Gewebe wie in einem günstigen Nährboden gewachsen zu sein und bilden unzählige Kolonien, die seitens des Organismus eine akut-entzündliche, insuffiziente Abwehrreaktion hervorrufen. Besonders ausgesprochen ist dieser Vorgang bei der myomatösen Form der Blastomykose, wo die entzündlichen Veränderungen eine ganz banale Struktur aufweisen (so beim Fall *Curtis*).

Diese eigenartige Struktur findet sich z. T. auch in der Axillardrüse. Die Hefen sind hier regellos im Gewebe zerstreut, wo sie eine banale

[1]) Ich möchte an dieser Stelle Herrn Dr. *Pernet*, Assistenten der Klinik, der mir bei der Ausführung der serologischen Versuche sehr wertvolle Anleitung gegeben hat, meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

entzündliche Reaktion bewirken, welche zur tuberkulösen Struktur der Drüse hinzutritt und in sie eine gewisse Verwirrung bringt (vgl. oben die histologische Untersuchung der Drüse).

b) *Experimentelle intradermale Reinokulation mit lebenden Hefen bei schwacher, klinisch nur angedeuteter Allergie.*

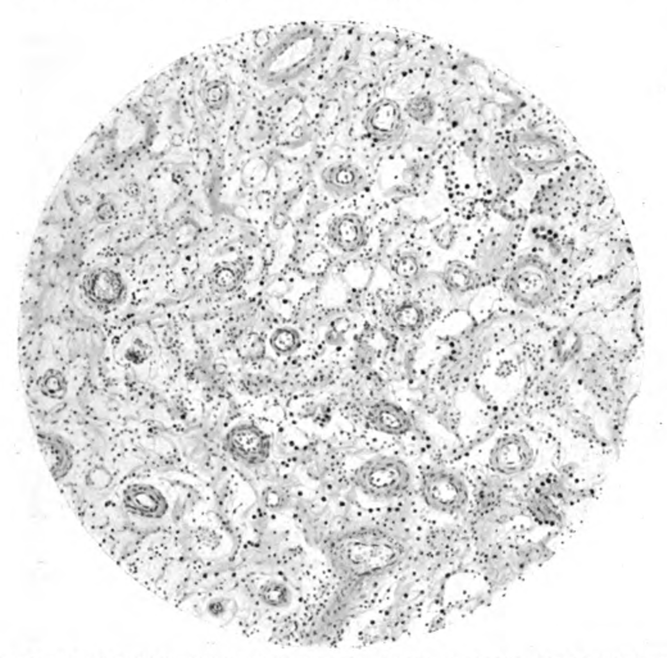


Abb. 1. *Primäre Veränderungen bei fehlender Allergie.* Lockeres, gefäßreiches Granulationsgewebe mit einem vorwiegend aus Leukocyten bestehenden Infiltrate. Darunter reichliche Eosinophile. Die oedematösen Maschen enthielten massenhafte Blastomyceten (hier nicht dargestellt).

Es haben zwei Versuche stattgefunden:

1. Die Impfung wurde am 1. X. 1923 vorgenommen. Es entwickelte sich bis zum vierten Tage eine erbsengroße akuminierte Papel, die im Zentrum abscedierte. Sie wurde in toto excidiert.

Die Veränderungen bestehen in einem linsenförmigen sehr dichten entzündlichen Infiltrate, das gegen die Peripherie scharf abgegrenzt ist und an der Cutisgrenze haltmacht. Es lassen sich drei Zonen unterscheiden. Im Zentrum des Präparats und den oberen Schichten der Cutis entsprechend, ist ein rein leukocytärer Absceß zu sehen, der sich aus Kerntrümmern und schlecht färbbaren Hefen zusammensetzt. Die Epidermis fehlt vollkommen. Dieser Absceß ist scharf abgegrenzt und von einer Übergangszone umgeben, die aus nicht degenerierten Leukocyten, Plasmazellen und Fibroblasten besteht. Letztere weist ferner erweiterte neugebildete Gefäße auf, die zahlreiche Leukocyten enthalten.

Die Blastomyceten sind auch reichlich und meist innerhalb ovaler, cellulärer Gebilde enthalten, wo sie zu sechs bis zehn im Durchschnitt gruppiert sind. Diese Gebilde selber lassen ein feinmaschiges Protoplasmagerüst aus Protoplasma erkennen, das mitunter an der Peripherie einen wandständigen länglichen und chromatinarmen Kern enthält. In den vakuolenreichen Maschen sitzen die voneinander deutlich getrennten Blastomyceten.

An diese intermediäre Zone schließt sich eine periphere Infiltration an, die eine ausgesprochene Neigung zu tuberkuloidem Bau zeigt. Dieser ist übrigens atypisch, besteht wohl z. T. aus Epitheloidzellen und Langhanschen Riesenzellen, weist aber auffallend viele und dichte Ansammlungen von Plasmazellen und jungen Fibroblasten auf. Die beiden letzten Komponenten bilden überhaupt den Hauptteil der Infiltration. Hie und da sind die Gefäßlumina erweitert. Die Hefen sind in dieser peripheren Zone zahlreich. Die Epidermis weist, vom zentralen Defekt abgesehen, keine besonderen Veränderungen auf. Sie bildet an der Peripherie des Abscesses klaffende, nach innen eingerollte Ränder.

2. Diese intradermale Reinokulation mit lebenden Hefen wurde am 6. IX. 1923 ausgeführt. Es bildete sich allmählich ein walnußgroßer fluktuierender bläulichroter prominierender Knoten, der sehr langsam an Größe zunahm. Eine zehn Wochen nach der Impfung vorgenommene Incision entleerte einen fadenziehenden Eiter, in dem sehr viele Blastomyceten nachweisbar waren.

Das histologische Bild stellt die Wand des abscedierten Knotens dar: Die Epidermis ist etwas verbreitet, sonst ohne Besonderheiten. In den oberen Schichten der Cutis sind nur disseminierte perivasculäre Infiltrate zu sehen, die vorwiegend aus Plasmazellen und Fibroblasten bestehen; spärliche Lymphocyten. Es sind vereinzelte neugebildete Gefäße vorhanden, deren erweiterte Lumina reichliche Leukocyten enthalten.

Die Hauptveränderungen liegen tiefer; ihre obere Grenze entspricht den untersten Schichten der Cutis. Sie stellen ein chronisch entzündliches Gewebe ganz eigenartigen Charakters dar, das massenhafte Blastomyceten enthält. Diese weisen die gleiche syncytiale Anordnung auf, die wir oben beschrieben haben. Sie bilden unzählige reine Hefenkolonien, zwischen denen nur spärliche Fibroblasten und Plasmazellen liegen. Diese nehmen gegen die obere Grenze allmählich zu und bilden ein Granulationsgewebe, das vorwiegend aus Plasmazellen besteht. An gewissen Stellen sind diese letzten so zahlreich, daß sie zur Plasmombildung führen. Es sind disseminierte neugebildete Gefäße in diesem Granulationsgewebe vorhanden, die vielerorts Leukocyten enthalten. Epitheloidzellen sind sehr selten, Riesenzellen fehlen.

Diese beiden histologischen Bilder zeigen einige gemeinsame Veränderungen, die sich von denjenigen des primären spontanen Herdes

deutlich unterscheiden: die Entzündung ist jetzt nicht mehr so akut. Nach Abstoßung eines zentralen leukocytären Abscesses bleibt ein Granulationsgewebe zurück, in dem die Fibroblasten und vor allem die Plasmazellen das Bild beherrschen, im Gegensatz zu den vorigen bei 1 beschriebenen perivasculären Leukocyteninfiltraten, die zahlreiche Eosinophile aufwiesen. Die Gefäße sind auch viel spärlicher geworden. Die Blastomyceten dagegen sind immer noch sehr zahlreich, besonders in dem Präparat b 2, das einer zehn Wochen alten Inokulation entspricht. Es

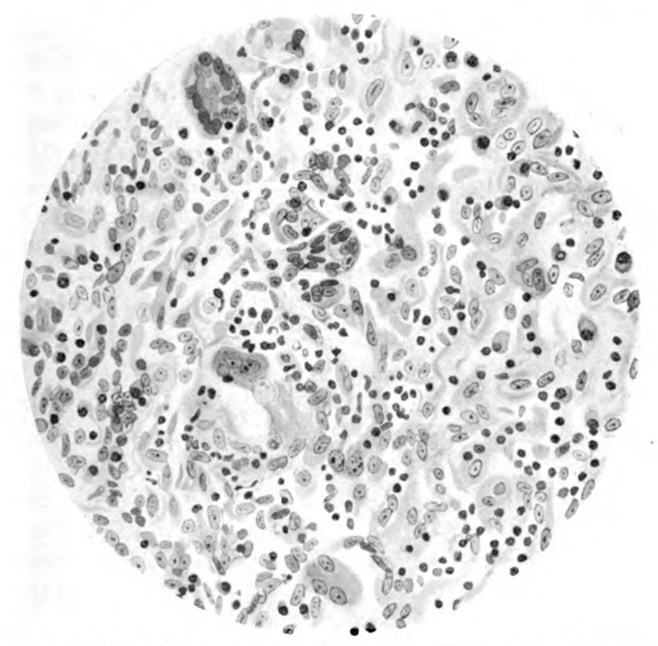


Abb. 2. *Abgelaufene Reinfektion bei hochgradiger Allergie*, am 26. Tage. Tuberkuloide Veränderungen. Neben Riesen- und Epitheloidzellen sind zahlreiche Plasmazellen. Zerstreute Lymphocyten. Die äußerst seltenen Blastomyceten (hier nicht dargestellt) ließen sich sehr schlecht färben.

ist in diesem Falle so gut wie keine tuberkuloide Struktur vorhanden. Diese kommt dagegen in der Inokulation b 1 an der Peripherie des Infiltrats zum Vorschein, es sind stellenweise Ansammlungen von typischen Epithelioidzellen sowie von zerstreuten Riesenzellen nachweisbar.

c) *Experimentelle* intradermale Reinokulation mit einer abgeschwächten Kultur am 1. V. 1924 (nach Heilung des spontanen Prozesses *und bei bestehender starker Allergie*). Die Excision wurde am 27. V. vorgenommen; an diesem Zeitpunkt hatte sich der Reaktionsherd bereits spontan sehr involviert (Abb. 2).

Es ist eine dichte zellige Infiltration vorhanden, die die ganze Cutis einnimmt und bis in die Subcutis eindringt. Das histologische Bild

unterscheidet sich von den vorhergehenden, unter b beschriebenen Veränderungen, und noch mehr von denjenigen des spontanen Herdes *a* durch seinen ausgesprochen *tuberkuloiden* Bau. Wir haben nicht mehr das schwammig-seröse, lockere und gefäßreiche charakteristische Gewebe des primären Herdes vor uns, sondern ein Gewebe, das sich zum großen Teil aus jungen Fibroblasten, Epithelioidzellen (die z. T. das Bild beherrschen) und typischen Langhansschen Zellen zusammensetzt und stellenweise sehr an eine etwas atypische Tuberkulose oder an einen tertiär luetischen Prozeß erinnert. Immerhin kommt es nirgends zur Bildung von typischen Tuberkelknötchen wie beim Lupus vulgaris und anderen Hauttuberkulosen. Ein weiterer Unterschied zeigt sich darin, daß stellenweise reichliche Plasmazellen vorhanden sind. Des ferneren finden sich, eingesprengt im tuberkuloiden Gewebe, besonders im Zentrum desselben, Ansammlungen von polynucleären Leukocyten bis zur Ausbildung von Mikroabscessen. In dieser Hinsicht wird man an die bekannten Veränderungen bei der Sporotrichose erinnert. Im Zentrum, dem abgelaufenen Ulcus entsprechend, ist die Epidermis noch dünn und z. T. nekrotisch. Die Gefäße unterhalb derselben sind erweitert und von leukocytären Infiltraten umscheidet. Es finden sich nur spärliche und meist sehr schlecht färbbare Blastomyceten in den oberen Schichten der Cutis und im Zentrum des Präparats.

d) *Positive Reaktion auf „Blastomycin“ bei bestehender Allergie.* Die am 1. V. 1924 intradermal eingespritzte Stelle wurde am zehnten Tage excidiert (Abb. 3).

Die Epidermis sieht fast normal aus, höchstens ist die Stachelzellschicht etwas verbreitert, die Zellen etwas geschwollen. Im Stratum papillare sehen wir vereinzelte zellige Infiltrate, die vorwiegend eine perivasculäre Anordnung zeigen. Diese Infiltration ist nur gering und besteht vor allem aus Fibroblasten, Plasmazellen und Lymphocyten. Leukocyten in den Gefäßlumina, sonst sind sie sehr selten außerhalb der Gefäße sichtbar.

Die Hauptveränderungen sitzen im Stratum reticulare der Cutis und erreichen die Grenze des Stratum subcutaneum. Sie bilden einen ziemlich scharf abgeschlossenen Herd, der aus einer dichten zelligen Infiltration besteht. Diese weist einen sehr polymorphen Charakter auf, wobei aber auch hier eine tuberkuloide Struktur unverkennbar zutage tritt. Sie setzt sich vor allem aus dicht beieinanderliegenden Epitheloidzellen und Fibroblasten zusammen, die mit zahlreichen Plasmatellen und Leukocyten diffus durchsetzt sind. Auch Lymphocyten sind vorhanden, aber eher spärlich. Gleiches gilt für die Riesenzellen, die in der Infiltration zerstreut liegen. Die tuberkuloide Struktur nimmt den größten Teil der Veränderungen ein, umgibt aber eine rein leukocytäre Ansammlung, die wir übrigens nur in den Schnitten, die aus dem Zentrum der Verände-

rungen stammen, beobachten können. Es sind sehr viele degenerierte polynucleäre Leukocyten zu sehen, die nur noch Kerntrümmer erkennen lassen, ferner, neben normal aussehenden polynucleären Leukocyten, zahlreiche Eosinophile.

In der Umgebung dieser Veränderung sind die Gefäße erweitert und enthalten zahlreiche Leukocyten. Sie weisen mantelförmige Infiltrate auf. Um die Schweißdrüsenknäuel herum ist eine reichliche Infiltration zu sehen, die vorwiegend aus kleinzelligen Elementen besteht.

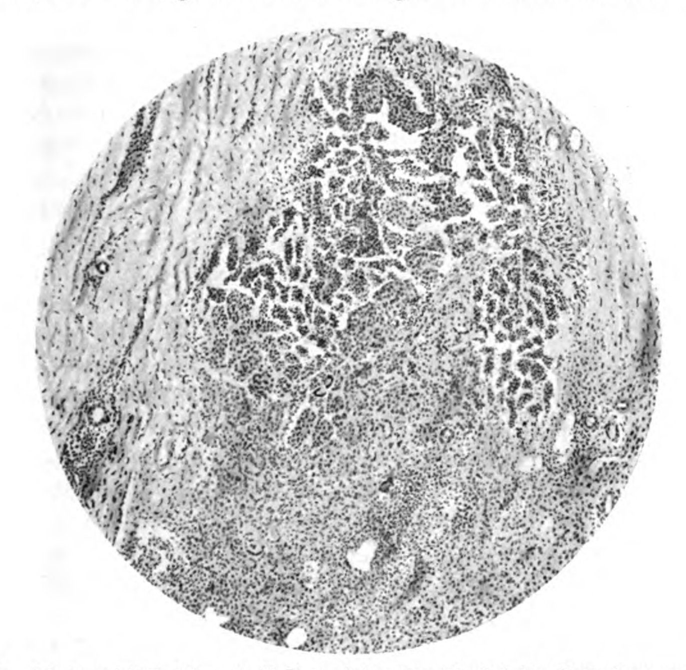


Abb. 3. *„Blastomycin"-Reaktion* am 10. Tage. Neben den tuberkuloiden Veränderungen ist noch eine akute entzündliche Reaktion (leukocytärer Abszeß) vorhanden.

Das periphere Bindegewebe ist zellreich und enthält zahlreiche junge Fibroblasten. Auf einigen Schnitten ist ein schräg verlaufendes kleinzelliges Infiltrat zu sehen, das dem Stichkanal entspricht. Es erstreckt sich vom oberen Teil des Herdes gegen die Epidermis zu und setzt sich aus nekrotisierten Fibroblasten und Lymphocyten zusammen.

Zusammenhang zwischen der histologischen Struktur und dem Grade der Allergie.

Aus diesen histologischen Untersuchungen geht zunächst einmal hervor, daß im Verlaufe der Blastomykose und, wie wir gleich hinzufügen wollen, parallel mit der Ausbildung dieser spezifischen Allergie,

sich die Reaktion des Gewebes auf die Zufuhr des Antigens (auf lebende Hefe sowohl wie auf das Blastomycin) ändert. Während die *primäre*, an der Stelle der *spontanen Infektion* sich ausbildende Reaktion durch ein eigentümlich schwammig-seröses, lockeres, sehr gefäßreiches, von massenhaften, z. T. eosinophilen Leukocyten, einigen Fibroblasten und spärlichen Riesenzellen durchsetztes Gewebe mit zahlreichen Erregern gebildet wird, weisen die späteren allergischen Reaktionen eine mehr oder minder starke, schließlich ausgesprochene tuberkuloide Struktur auf. Es kommt zur Ausbildung knötchenartiger, aus epitheloiden und typischen Langhansschen Riesenzellen sich zusammensetzenden Gebilden, die allerdings immer noch daneben leukocytäre Mikroabscesse in den Infiltraten aufweisen. In diesen Spätreaktionen sind die Erreger nur noch spärlich vorhanden. Alle diese Veränderungen stellen sich erst allmählich im Verlaufe von vielen Monaten ein. Erst nach der Ausbildung einer sehr starken Allergie, und nachdem der spontane Prozeß bereits vollständig im Abklingen resp. geheilt war, konnten wir die tuberkuloide Struktur als direkt vorherrschend beobachten; in der Zwischenperiode finden wir Mischformen.

Es bestätigt sich also für die Blastomykose das von *Jadassohn* und *Lewandowsky* für die tuberkuloide Lues und Lepra gefundene Gesetz, daß das Auftreten tuberkuloider Strukturen bei chronischen Infektionskrankheiten das Resultat und das morphologische Äquivalent einer spezifischen allergischen Reaktion darstellt.

Da dieselben Erscheinungen bei Leishmaniose und Sporotrichose (*M. Jeßner*) sowie (nach unseren Erfahrungen) regelmäßig bei Trychophytie beobachtet werden, so ist *Jeßner* resp. *Jadassohn* durchaus beizupflichten, wenn sie diesem Phänomen eine ganz allgemeine biologische Bedeutung zuerkennen.

Allerdings hebt schon *M. Jeßner* mit Recht hervor, daß dieser Satz eventuell Einschränkungen erfahren kann, und in der Tat ist es ja auch sehr wohl möglich, daß das weitere Eindringen in das Studium dieser Erscheinungen doch wieder erhebliche Unterschiede in dem Ablauf der verschiedenen Infektionskrankheiten aufdecken wird und zu Modifikationen des eben angeführten „Gesetzes" zwingen wird. So glauben wir z. B. nicht, daß der schon von *Lewandowsky* betonte „langsame Abbau" unbedingt notwendig sei. Wir haben gerade in unserem Falle die tuberkuloide Struktur schon am vierten Tage nach der Injektion nachweisen können. Und ebenso ist es sicherlich nicht richtig, wie es noch *Lewandowsky* angenommen hat, die Ausbildung einer solchen Struktur auf den Abbau von *Eiweißsubstanzen* aus den Mikrobenleibern zu beziehen. Wir haben typische tuberkulöse Strukturen erhalten mit einem dialysierten und gereinigten Tuberkulin, das sicher keine Spur von Eiweiß oder eiweißähnlichen Produkten mehr enthielt, und es ist auch mehr als fraglich ge-

worden, ob wir hier von einem „Abbau“ im *Wolf-Eißner*schen Sinne reden dürfen. An der Haupttatsache aber, die schon von *Jeßner* hervorgehoben wird, daß zwischen dem Auftreten der Immunität resp. der Allergie und der Ausbildung tuberkuloider Strukturen innere Beziehungen bestehen müssen, ist wohl nicht zu zweifeln. Die allgemeine pathologische Bedeutung dieser zuerst von *Jadassohn* klar erkannten Tatsache kann nicht hoch genug veranschlagt werden.

Man pflegt oft die entzündliche Reaktion des Gewebes auf die erste Invasion der Krankheitserreger als „banal“ zu bezeichnen und der späteren allergischen, tuberkuloiden Reaktion den Charakter der Spezifität zuzuerkennen. Das ist historisch durchaus verständlich. Man könnte aber auch mit ebenso großem Recht umgekehrt argumentieren, und für die Blastomykose ließe sich eine solche Auffassung viel eher vertreten.

Die allergische, tuberkuloide Spätreaktion ist eigentlich gar nichts für die einzelne Infektionskrankheit Charakteristisches oder gar Spezifisches. Sie ist allen oberen erwähnten Infektionsprozessen gemeinsam und, wie schon hervorgehoben, im Grunde genommen nichts anderes als der Ausdruck der Gewebsumstimmung. Was wenigstens für die Blastomykose bis zu einem gewissen Grade als charakteristisch bezeichnet werden kann, das ist gerade die *primäre* außerordentlich auffallende Gewebsstruktur. Sie war es ja auch, welche in unserem Falle auf Grund rein histologischer Erwägungen den Pathologen auf die richtige Fährte geleitet hat (Abb. 1).

Die *allergische Reaktion* wird heute ganz allgemein und wohl mit vollem Recht als eine in teleologischem Sinne zweckmäßige Abwehrmaßregel des Organismus im Kampfe gegen die Krankheitserreger aufgefaßt. An dieser Auffassung wird nichts geändert dadurch, daß sich diese Abwehrmaßregel nur in einem Teil der zitierten Infektionskrankheiten als zur völligen Heilung und Immunität genügend erweist, während sie in den meisten Fällen insuffizient bleibt, d. h. nicht zur *völligen Eliminierung* und Vernichtung der Krankheitserreger führt. In unserem Falle ist diese Rolle der Allergie sehr klar. Erst mit ihrem Auftreten war eine deutliche spontane Heilungstendenz zu erkennen, und die allerstärksten Reaktionen ließen sich erst konstatieren, als die spontane Erkrankung bereits vernarbt war. Das erinnert wiederum sehr an die von *Bloch* und *Massini* bei der Trichophytie der Meerschweinchen beschriebenen Vorgänge. Auffallend war in unserem Beispiel die lange Zeit, die es bis zur Ausbildung dieser Allergie brauchte, die dann allerdings einen sehr hohen Grad erreichte. Ob dies für die Blastomykose allgemein zutrifft, oder ob es nur eine Besonderheit unseres Falles darstellt, müssen weitere Untersuchungen lehren. Besonders interessant müßte das Studium dieser Allergie in den akuten, tödlich verlaufenden

Fällen sein. Auf die analogen Erscheinungen im Ablauf der Tuberkulose sei hier nur kurz hingewiesen.

Wir haben dieselbe Allergie auch bei der *experimentellen* Hefeinokulation mit unserem Stamm bei Meerschweinchen gefunden, und auch hier scheint nach den bisherigen Untersuchungsresultaten diese Allergie dem Tier einen hochgradigen Schutz gegen Zweitinfektionen zu verleihen. Über diese Verhältnisse soll später ausführlich berichtet werden.

Eine besondere Besprechung verdienen endlich noch die Verhältnisse der *humoralen Antikörper*. Solche ließen sich durch die Komplementablenkung im ersten Stadium der Erkrankung, als die Gewebsallergie noch sehr schwach war, mit Sicherheit im Serum der Patientin nachweisen. In der Spätperiode, zu einem Zeitpunkt, als diese Allergie im höchsten Grade ausgebildet war, waren sie jedoch vollständig aus dem Serum verschwunden. Ich begnüge mich mit der Konstatierung dieser Tatsache, ohne vorerst eine Erklärung dafür zu suchen, die sich doch nur in Hypothesen bewegen könnte. Das eine scheint sie mir aber zu beweisen: Wir müssen uns hüten, die humoralen Antikörper und die histiogene Allergie zu identifizieren.

Unser Fall spricht jedenfalls dafür, daß für *die Heilungsvorgänge* die *celluläre*, und man darf wohl heute ruhig hinzufügen, die *cutan-celluläre Allergie von viel größerer Bedeutung ist als der passagere, sozusagen nur fakultative Übertritt von antikörperartigen Substanzen in das Blut.* Das steht mit allen neueren, gutfundierten Untersuchungen und Anschauungen auf diesem Gebiete (ich erinnere vor allem an die schönen Untersuchungen von *Martenstein* u. a. über die Trichophytieallergie sowie von *Besredka* über die Milzbrandimmunität) in gutem Einklang und zeigt uns, daß die Rolle des Hautorgans im Abwehrkampf gegen die Infektionskrankheit nicht leicht überschätzt werden kann.

Zusammenfassung.

1. Es wird bei einer 59jährigen Patientin eine primäre Hautblastomykose vom Typus *Busse-Buschke* beschrieben. Die Krankheit nimmt ihren Ausgangspunkt am linken Oberarm als subcutanes Infiltrat. Es bricht durch und bildet ein chronisches Geschwür, dessen fadenziehendes Sekret zahlreiche Blastomyceten enthält. Dieses Geschwür greift allmählich die untenliegende Ulna an. Durch den Lymphweg erreichen die Hefen die regionären Axillardrüsen, die schon an Tuberkulose leiden, so daß in diesen Drüsen eine Mischung von Tuberkulose und Blastomykose entsteht.

Während dieser ersten Periode, die vier bis fünf Monate umfaßt, behält die Affektion einen rein lokalen Charakter, hat aber keine Neigung zur Heilung. Die Krankheit tritt dann in eine zweite Phase ein, die durch

das schubweise Auftreten hämatogen entstandener, akneiformer und subcutaner, nodöser Efflorescenzen charakterisiert ist. In diesen Efflorescenzen lassen sich die Saccharomyceten ebenfalls (kulturell, im Schnitt und Tierversuch) nachweisen. In der zweiten Phase nimmt die Heilungstendenz allmählich zu, parallel mit der Ausbildung einer spezifischen Allergie; neue Efflorescenzen werden immer seltener und gehen leichter zurück. Etwa ein Jahr nach dem Beginn der Krankheit ist Patientin vollkommen geheilt.

2. Es werden zum erstenmal bei der Blastomykose vom Typus *Busse-Buschke Immunitätsvorgänge* humoraler und histogener Natur nachgewiesen.

Die *humoralen* durch Komplementbindung im Blut nachweisbaren *Antikörper* treten in der ersten Periode der Krankheit auf, zu einer Zeit, als weder eine deutliche cutane Allergie noch eine spontane Heilungstendenz sich bemerkbar macht. In der späteren Periode verschwinden sie und scheinen daher ohne Beziehung zu den Heilungsvorgängen zu stehen.

Die *histiogene* (*cutane*) Allergie, nachweisbar an der spezifischen entzündlichen Reaktion auf die Injektion von lebenden und toten Hefen sowie auf *Blastomycin* tritt erst viel später auf. Sie nimmt parallel mit den Heilungsvorgängen zu und steht wahrscheinlich in direktem ursächlichem Zusammenhang mit diesen. Auch beim infizierten Tier (Meerschweinchen) kommt es zur Entwicklung einer allergischen Reaktion.

3. Das histologische Bild der Hautblastomykose ändert sich während des Verlaufes der Krankheit und ist von dem Grade der Allergie abhängig. Im Beginn, bei fehlender oder schwacher Allergie finden wir ein eigentümliches lockeres, maschiges, außerordentlich gefäßreiches Gewebe mit leukocytärer, z. T. eosinophiler Infiltration und massenhaften Blastomyceten. Allmählich nimmt die Entzündung einen chronischen Charakter an, die Neubildung von Gefäßen und die Zeichen der akuten Entzündung treten mehr in den Hintergrund und werden durch ein eigenartiges Granulationsgewebe ersetzt, das vorwiegend aus Fibroblasten und Plasmazellen besteht. Die Blastomyceten sind hier noch reichlich vorhanden, die tuberkuloide Struktur ist nur angedeutet. Diese Übergangsform entspricht einer Periode der Krankheit, in welcher die Allergie noch gering ist. Parallel mit der histiogenen Umstimmung des Organismus nimmt die tuberkuloide Gewebsreaktion zu und kann schließlich bei hochgradiger Allergie so ausgesprochen werden, daß sie das histologische Bild beherrscht. Es bestätigt sich also für die Blastomykose die *Jadassohn*sche Theorie vom Zusammenhang histiogener cutaner Allergie, histologischer Gewebsstruktur und Parasitenzahl.

4. Aus der gezüchteten Hefe ist ein zellfreier Extrakt, das „Blastomycin", hergestellt worden, dessen Injektion sowohl bei der allergischen Patientin als bei den mit Blastomyceten geimpften Meerschweinchen eine spezifische Reaktion auslöste.

Literatur.

(Es sind nur die bei *Buschke-Rosenbaum*, Zentralbl. **13**, 305 nicht zitierten Arbeiten erwähnt.)

Copelli, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **53**, 467–492. 1912. — *Engelhardt, W.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**, Heft 2. — *Hagiwara*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **22**, Nr. 11. 1922. — *Haase Hall* and *Marshall*, Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, Nr. 10. 1922. — *Howes, W. Boyden* and *Morse*, Boston med. a. surg. journ. **185**, Nr. 11. 1921. — *Keith*, Urol. a. cut. review **26**, Nr. 1. 1922. — *Mei, A.*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **59**. 1918. — *Mellon, R.* and *M. Avery*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, Nr. 3. 1921. — *New*, Journ. of the Americ. med. assoc. 1917. — *Plaut*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1921. — *Samson*, Dermatol. Wochenschr. **76**, Nr. 22. 1923. — *Sugden*, Brit. med. journ. Nr. **3263**. 1923. — *Swestka*, Ceska Derm. **1**. 1919–1920.

(Aus der Lupusheilstätte in Wien. — Vorstand: Prof. Dr. *R. Volk.*)

Die Behandlung des Lupus vulgaris mit Ektebin.

Von

Dr. Richard Volk und Dr. Robert Bujan.

(Eingegangen am 30. September 1924.)

So bedeutend die Fortschritte in der Behandlung des Lupus vulgaris seit dem Wirken *Langs* sind — man kann ja eigentlich erst seit dieser Zeit von einer systematischen Lupustherapie sprechen — so wunderbare Erfolge *Finsen* und seine Schüler durch die Anwendung der Heilwirkung des Lichtes erzielt haben, und so glücklich diese durch andere strahlentherapeutische Maßnahmen ergänzt und gefördert werden, tritt doch immer wieder das Streben in den Vordergrund, durch andere Mittel die Heilung der Hauttuberkulose herbeizuführen. Kein Wunder! Denn die Exstirpation und plastische Deckung, welche rasche und gründliche Genesung gewährleistet, ist leider nicht immer durchführbar, die Strahlentherapie erweist sich, selbst bei rationellster Verwendung, als langwierige und kostspielige Behandlungsart und führt keineswegs in allen Fällen zu einer definitiven klinischen Heilung. Daher tauchen immer wieder chemotherapeutische Vorschläge auf, sei es nun durch lokale Applikationen die Krankheit zu beeinflussen (neben den älteren: Pyrogallol, Resorcin, Lekutyl, in jüngster Zeit das Pyotropin, um nur eines anzuführen), sei es auch durch Injektion oder orale Verabreichung von Medikamenten zum Ziele zu gelangen.

Daneben gehen die Versuche, durch eine spezifische Therapie der Erkrankung beizukommen, seit *Kochs* Entdeckung des Tuberkulins fort. Und wir wissen ja, daß gerade in der ersten Epoche der Tuberkulinisation auch über eine Reihe von geheilten Lupusfällen berichtet werden konnte. Die damalige Anwendungsweise der hohen Tuberkulindosen mit starken lokalen und Allgemeinreaktionen mußte natürlich verlassen werden, da sie ja für den Patienten viel zu gefährlich war. Und wenn auch die Lungenerkrankung bei Lupösen oft eine sehr leichte ist, müssen massive Dosen vermieden werden, um den Herd nicht zu mobilisieren. Doch auch mit den kleineren Dosen der verschiedensten Tuberkuline wurden *einzelne* gute Resultate erzielt, es waren dies aber nur Ausnahmen. Von einer Regelmäßigkeit oder gar Sicherheit

des Effektes konnte keine Rede sein. Auch da wurden gewöhnlich immer noch stärkere Dosen als bei der Lungentuberkulose verabreicht, um eine Herdreaktion zu erzielen, welche ja wesentlich für die therapeutische Wirksamkeit ist, jedoch immerhin ein gewisses Gefahrenmoment in sich schließt.

Es war daher a priori ein guter Gedanke, sich der lokalen Reaktion bei Ausschaltung allgemeiner Reaktionen zu bedienen, indem man das Tuberkulin in den Herd applizierte. Solche Versuche wurden teils in der Weise unternommen, daß das Tuberkulin als Seife oder Salbe in den Herd eingerieben oder aber als Pirquetreaktion oder intrafokale Injektion appliziert wurde. Auch auf diese Art konnten vereinzelte Erfolge bei Lupus erzielt werden, bessere bei Tuberkuliden (Erythema induratum). *Straßberg* suchte das Ziel durch Umspritzung des Herdes mit kleinsten Tuberkulindosen zu erreichen. Alle diese Methoden sind unzuverlässig, vielfach auch recht kompliziert.

Und doch mußte an dem Gedanken festgehalten werden, daß ein durch den Einfluß in loco entstehender, daselbst auch in starker Konzentration wirkender Heilkörper eine energische Wirkung auf den lupösen Herd erzielen könnte. Da nun bei Anwendung des Ektebins von *Moro* (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **51**, H. 1), welches er übrigens aus dem Gesichtspunkte zur Behandlung der Lungentuberkulose empfahl, daß in der Haut selbst eine Stelle starker Antikörperproduktion vorhanden sei, erhebliche lokale Reaktionen zustande kommen, schien es uns eines neuerlichen Versuches wert, dieses Präparat im Erkrankungsherd selbst anzuwenden und uns von der Wirkung dieser lokalen Reaktion zu überzeugen. Über die ersten Ergebnisse dieser Behandlung konnte *Volk* schon vor Monaten in der Wiener dermat. Ges. berichten und Fälle demonstrieren.

Das *Ektebin* enthält in einer konzentrierten Tuberkulinsalbe abgetötete Bacillen vom Typus humanus und bovinus in entsprechender Dosierung, und außerdem sind ihm keratolytische Zusätze beigemengt, damit dadurch das Eindringen der Bacillen in die tieferen Schichten der Haut erleichtert werde. Es zeigt sich nun nach den Untersuchungen von *Gottlieb* und *Gans* (Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10), daß die Bacillen bis ins Stratum granulosum, ja sogar in die Basalschicht und ins Corium eindringen, daselbst unter Granulabildung zur Auflösung kommen, so daß sie in wenigen Tagen vollständig verschwinden. Die rasche Auflösung erfolgt durch die gleichzeitige Entzündung, welche eine Folge des Tuberkulinreizes sei, und so könnten nun die gelösten Bacillenleiber ihre antigenen Eigenschaften entfalten. — Sind die Erfolge fern von der Applikationsstelle bei spezifischen Erkrankungen der Lunge, Knochen, Drüsen usw. nach zahlreichen Autoren sehr gute, so mußte man Ähnliches auch in loco erwarten. — Die Beimengung einer keratolytischen Substanz hält *Moro* (Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10) und *Gottlieb* für notwendig, da ohne dieselbe die Bacillen weitaus nicht in der gleichen Menge und keineswegs genügend tief eindringen, was *Gottlieb* und *Gans* an Serienschnitten sahen. Nun erwies sich uns das Hauttuberkulin *Loewensteins* als ein ganz ausgezeichnetes Präparat bei unseren thera-

peutischen Versuchen, und dieses enthält nichts als eingedicktes Tuberkulin mit Bacillenleibern in Glycerin als Vehikel, so daß die keratolytische Substanz nicht unbedingt notwendig sein dürfte.

Die Technik der Applikation ist eine sehr einfache. Nachdem die Haut des Lupusherdes mit Benzin gereinigt ist, evtl. bei stärkerer Borken- und Schuppenbildung nach vorherigem Salicylsalben- oder Salicylölverband zur Ablösung derselben, wird ein kleines Stückchen des Ektebins resp. 1—5 Tropfen des Hauttuberkulins *Loewensteins* auf den Lupusherd gebracht und mit einem flachen Glasstäbchen unter leichtem Drucke 1—2 Min. verrieben. Nach 24—48 Stunden, manchmal auch noch etwas später, tritt eine verschieden starke Reaktion auf, sei es nun, daß eine diffuse Rötung, Schwellung, ja Exsudation entsteht, oder aber es schießen zum Teil distinkte, zum Teil auch konfluierende Knötchen auf, von welchen sich einige bis zu Bläschen weiter entwickeln oder aber wieder als solche sich involvieren. In seltenen Fällen kann es zu einer oberflächlichen Nekrosenbildung kommen. Nach 8—10 Tagen, in stärker reagierenden Fällen erst nach 2—3, ja auch 4 Wochen ist die Reaktion abgelaufen und dann erst soll die Einreibung wiederholt werden, die eingeriebene Stelle wird während dieser Zeit mit einer indifferenten Salbe oder bei stärkerer Exsudation mit Borwasser bedeckt.

Wir haben im Laufe der letzten Monate an die 50 Fälle, darunter einige mit mehreren Herden auf diese Weise behandelt, worüber im folgenden berichtet werden soll. Vorwegnehmen wollen wir, daß wir niemals eine Schädigung gesehen haben, ja nur in 3 Fällen trat Temperatursteigerung auf, trotzdem doch die einverleibten Tuberkulinmengen verhältnismäßig sehr hohe waren. Wir möchten dies darauf beziehen, daß das Tuberkulin meist in loco weitgehend abgebaut wurde, so daß seine pyrogenen Eigenschaften nicht zur Geltung kommen konnten.

Bei einem Teile der Fälle wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen, sei es nun, daß sie sich als ambulante Patienten derselben entzogen oder aber nicht regelmäßig erschienen, sei es, daß wir von unserer Therapie keinen Erfolg sahen. Es sind dies im ganzen nur wenige. Darunter sind 4 Fälle, welche scheinbar kräftige Reaktionen zeigten, doch könnten diese nur banale Dermatitiden bei auch sonst überempfindlicher Haut gewesen sein, eine Rückbildung der lupösen Affektion erfolgte aber nur in geringem Grade und äußerst zögernd. Ein weiterer Fall betraf eine Gravide, welche trotz gutem Allgemeinbefinden und kräftiger Reaktion geringen Effekt aufwies. Es sei hier nur mit aller Vorsicht die Vermutung ausgesprochen, ob die Gravidität nicht eine gewisse beeinträchtigende Rolle spiele, weitere Beobachtungen müssen darüber Klarheit verschaffen.

Die übergroße Mehrzahl der Patienten ließ Effekte erkennen, wie wir sie sonst bei einer spezifischen Therapie nicht zu sehen gewohnt sind. Zunächst überzeugten wir uns, daß bei Lymphomen nach lokaler Behandlung oft ein guter Rückgang der Drüsen zu verzeichnen ist, eine Tatsache, welche bereits mehrfach beobachtet wurde und auch eintritt, wenn Ektebin entfernt vom Herde eingerieben wird. Auch ein

bohnengroßes Scrophuloderma mit infiltrierter Umgebung zeigte rasche Epithelisierung und Vernarbung, wobei gleichzeitig das Infiltrat zurückging.

Die für uns auffallendsten Resultate erhielten wir bei Lupus vulgaris. Zunächst eine Gruppe, aus der wir nur einige Beispiele in Auszügen der Krankengeschichten geben wollen:

Ein etwa kindshandtellergroßer L. v., der linken Wange mit zentraler teilweiser Abheilung, der 1 cm breite Saum zeigt noch reichliche konfluierende Knötchen mit Krusten und Schuppen bedeckt. Zunächst Salicylseifenpflaster. Nach 4 Ektebineinreibungen in 3—4wöchentlichen Intervallen, welche starke Reaktionen, zum Teil sogar oberflächliche Nekrosen an den Randpartien zur Folge hatten, lassen sich im Zentrum derzeit kaum mehr Knötchen nachweisen, sondern nur eine zarte atrophische Haut, der Rand abgeflacht, distinkte Knötchen noch zu sehen, doch auch da weitgehende Involution.

P. M. Scrophulodermanarben an der rechten Wange und unter dem Kinne mit eingestreuten Lupusknötchen. Nach 6 Einreibungen auf der rechten Wange mit kräftigen Reaktionen ist ein großer Teil der Lupusknötchen verschwunden, unter dem Kinn wird Pat. weiter behandelt.

H. Z. Ausgedehnter Lupus des Gesichtes, welcher nur die seitlichen Wangenpartien, den unteren Teil des Kinns und die Stirne freiläßt, Nasenhaut zeigt nach abgeheiltem Lupus narbige Atrophie. In letzter Zeit machte die Heilung trotz therapeutischer Maßnahmen (Kohlenbogenlicht, Finsen, Radium) nicht nur keine Fortschritte, sondern es besteht scheinbar die Tendenz eines Fortschreitens in der Peripherie. Schon nach 4 Einreibungen nur der linken Wange tritt eine deutliche Abflachung des ganzen Herdes ein, stellenweise sind Lupusknötchen vollständig geschwunden; im weiteren Verlaufe scheint sich auch die rechte Seite ohne lokale Behandlung daselbst abzuflachen.

A. W. Lupus planus et hypertrophicus beider Wangen, der Nase und Oberlippe, lange und vielfach vorbehandelt. Nach 3 Ektebineinreibungen der rechten Wange, die allerdings vielleicht in zu rascher Folge verabreicht wurden, können wir am 31. III. keine deutliche Beeinflussung konstatieren. Die Behandlung wird in größeren Zwischenräumen fortgesetzt, die Reaktionen sind stets sehr starke. Am 30. IV. ist eine deutliche Abflachung zu verzeichnen, am 16. VI. Involution zum Teil auch Abheilung von Lupusknötchen, am 30. VII. weitgehende Rückbildung auf der rechten Gesichtshälfte, doch auch die linke Seite scheint deutlich beeinflußt, ohne daß irgendwelche lokale Behandlung erfolgt wäre.

A. O. Hypertrophischer handflächengroßer Lupus ad nates rechts. 16. III. Einreibung mit 7 mm langem Stück von Ektebinsalbe. Schon nachmittags Fieber bis 39, das jedoch am nächsten Tage bereits abgeklungen war, starke Exsudation des Herdes, welche unter Burow abklingt. Der Herd wird 5 Tage nach der Einreibung dem Kohlenbogenlicht ausgesetzt, wobei die eine Hälfte abgedeckt wird. Während der bedeckte Teil keine wesentliche Änderung zeigt, entwickelt sich auf der unbedeckten Hälfte im Bereiche der Reaktion und über deren Rand hinaus eine sehr heftige ödematöse Schwellung mit Bildung größerer und kleinerer Bläschen. Erst nach Ablauf der Reaktion wird die spez. Therapie fortgesetzt und nach der 4. Einreibung läßt sich konstatieren, daß im Zentrum weitgehende Rückbildung, fleckweise sogar scheinbar Heilung eingetreten ist, während an der Peripherie noch Knötchen vorhanden sind, die vielfach das Niveau der umgebenden Haut überragen. Die nächste Einreibung ruft nur geringe Rötung hervor, was darauf bezogen wird, daß sich eine leichte Hyperkeratose ausgebildet hat,

welche unserer Meinung nach das Eindringen des Mittels verhinderte. Wir schlossen daher den Herd durch 2tägige Anwendung einer 6proz. Pyrogallolsalbe oberflächlich auf, nach der nächsten Einreibung erhielten wir sofort wieder starke Reaktion mit konsekutiver weiterer Involution. Jetzt, nach 3 Ektebin- und 6 Hauttuberkulineinreibungen, ist der Herd zum großen Teil involviert, nur am lateralen Rande sind noch einzelne größere Knötchengruppen erkennbar.

Aus diesen Fällen, denen wir noch weitere 8 anschließen können, ersieht man, daß die lokale Therapie des Lupus mit Ektebin oder Hauttuberkulin eine sehr mächtige Wirkung entfaltet. Natürlich ist sie nicht immer gleich stark, und kann, wie wir ja schon oben gesagt haben, manchmal trotz guter Reaktion zögernd eintreten oder ganz ausbleiben; sie ist aber in einer großen Anzahl von Fällen so bedeutend und energisch, wie wir sie sonst nach Tuberkulinanwendung nicht zu sehen bekommen. Wenn wir bei hypertrophischen und besonders bei hyperkeratotischen Lupus erst mit Pyrogallol leicht aufschließen und dann einreiben, so sind wir uns natürlich der Tatsache bewußt, daß wir damit das Medikament nicht mehr percutan anwenden, aber der Kunstgriff ist ein sehr einfacher und ohne Schaden für den Patienten durchzuführen und hat dazu geführt, die Ektebinapplikation auch bei einer anderen Gruppe durchzuführen, von der später die Rede sein wird.

Sollten diese Resultate noch nicht überzeugend genug sein, so wären es wohl 5 weitere, bei denen 2—5 kronenstückgroße Herde von meist planem oder wenig hypertrophischen Lupus unter Bildung einer schönen atrophischen Narbe zur Ausheilung kamen, welche in 2 Fällen seit 2 Monaten keinen Rückfall zeigt.

Die Heilung erfolgt meist so, wie dies auch in der früheren Gruppe zu sehen war, daß nämlich zunächst im Zentrum die Lupusknötchen schwinden, erst später folgen die Randinfiltrate, wir sehen also die normale Involution imitiert, die ja wohl darauf zurückzuführen ist, daß im Zentrum als dem ältesten Teil des Herdes die Bildung der cellulären Abwehrtsoffe zuerst erfolgt und daher die größte Stärke erreicht hat, während an der Peripherie das spezifische Gewebe erst später zerstört wird.

Lange wagten wir uns an die Behandlung des Lupus exulcerans mittels dieser Methode nicht heran, weil er teils auf die Bestrahlungstherapie oft außerordentlich gut reagiert, und wir dort, wo dies nicht der Fall ist, bei evtl. zu starker Dosierung rapiden Zerfall und Progredienz befürchteten.

Schließlich zwang uns die Not dazu, bei einem Pat. mit Gesichtslupus, der außerdem seit 1 Jahr an Malaria litt, die er sich bei einem Aufenthalt im Süden geholt hatte. Der Lupus verhielt sich allen therapeutischen Maßnahmen gegenüber refraktär. Schließlich trat an beiden Mundwinkeln eine spez. ulceröse Affektion auf, die allen Behandlungsmethoden zum Trotz rasch gegen die Mitte zu weiterschritt. So entschlossen wir uns zur Einreibung mit Ektebinsalbe,

worauf starke Exsudation folgte, die Geschwüre zunächst nach der Mitte zu progredient und tiefer schienen. Nach der 2. E. S. sind die lateralen Geschwürsteile etwas flacher, doch das linke gegen die Mitte zu noch immer etwas vorgeschritten. Erst nach der 4. Inunktion in langen Zwischenräumen sehen wir die Herde ganz flach, zum Teil epithelisiert, nur im medialen Teil noch flach exulceriert.

Nach diesem schönen Erfolge konnten wir uns bei einer ganzen Reihe weiterer Fälle von der guten Wirkung dieses Vorgehens überzeugen, welches manchmal überraschend schnell zur Epithelisierung führt, wenn auch noch immer tuberkulöses Gewebe unterhalb vorhanden sein kann, aber wir sehen doch den Impuls zur Involution. Wir dehnten dann unsere Versuche auch auf jene atonischen Geschwüre bei vielfach und lange behandelten Lupus aus, bei denen die umgebende Haut ganz dünn und atrophisch ist, zu Zerfall neigt und man vom Geschwüre ohne mikroskopische Untersuchung oft nicht sagen kann, ob es noch tuberkulös ist oder aber infolge des Zerfalles der schlecht ernährten Haut entstanden war. Auch da sind die Erfolge oft so überraschend, daß wir versuchen wollen, auch bei sicher reinen atonischen Geschwüren z. B. auch beim Röntgenulcus das Ektebin anzuwenden. Natürlich muß man mit der Dosierung sehr vorsichtig sein, mit kleinen Mengen E. S. resp. Verdünnungen des Hauttuberkulins beginnen. Gerade bei diesen Fällen hüte man sich vor intensiverer nachfolgender Bestrahlung auch im Sonnenbade, da die Reaktionen mitunter offenbar infolge der Summation der Reize eine unwillkommene Höhe erreichen.

Unsere Versuche bei lupösen Erkrankungen der Mundhöhle haben bisher keine befriedigenden Resultate geliefert, doch ist es sehr leicht möglich, daß dies nur an der Methode liegt, indem das Tuberkulin infolge der Speichelsekretion zu rasch fortgeschwemmt wird.

Wir halten sie nicht für ganz aussichtslos, da *Schnitzler* und *Hajek*, wie wir nachträglich gesehen haben, gute Einwirkung auf tuberkulöse Affektionen des Rachendaches bei Pinselung mit Tuberkulin berichtet haben (*Bandelier* und *Roepke*, Die Klinik der Tbc., Leipzig 1920, s. auch Abbildung daselbst).

Beim Lupus erythematosus ist die Wirkung lange nicht so sicher und prompt, obwohl man auch da Abflachung und teilweise Involution wahrnehmen kann, am ehesten vielleicht noch in jenen Fällen, bei denen die tuberkulöse Ätiologie durch konkommitierende Drüsenschwellung wahrscheinlich ist. Wir haben bisher natürlich nur chronische, hyperkeratotische Formen behandelt.

Es bot sich uns auch Gelegenheit, die Vorgänge histologisch zu verfolgen, indem wir bei einer Pat. Stellen in verschiedenen Stadien excidierten. Der ursprüngliche Affekt bot das Bild eines typischen lupösen Infiltrates mit Riesenzellen, Epitheloidzellen und einem Lymphocytenwall, Papillen und dementsprechend die Epithelzapfen etwas verlängert, ziemlich reichliche Vascularisation um und auch im Lupusknötchen. Das erste Stadium der Involution, in welchem klinisch noch das Lupusknötchen deutlich erkennbar ist, dokumentiert sich darin,

daß die Riesenzellen an Zahl entschieden geringer sind, ebenso haben die Epitheloidzellen wesentlich abgenommen, dagegen sind Lymphocyten reichlich vorhanden. In dem von uns gewonnenen 3. Stückchen, das in einem Zeitpunkt excidiert wurde, in dem die Affektion nur mehr als undeutlich erkennbarer gelbbraun gefärbter Fleck vorhanden war, ist die Regression sehr schön und deutlich. Papillen und Epithelzapfen wesentlich niedriger, vielfach schon der Norm entsprechend, Riesenzellen sind nur ganz vereinzelt auffindbar, deren Kerne oft wenig gut färbbar. Die Epitheloidzellen sind fast ganz geschwunden, dagegen finden sich Lymphocyten und Leukocyten in buntem Gemisch durcheinander. Das retikuläre Stützgewebe ist sehr deutlich ausgeprägt, bildet weite Maschen, als ob aus demselben Zellen geschwunden wären, das Gewebe ist von zahlreichen Gefäßen durchzogen, welche nur noch vereinzelt von einem spärlichen Zellmantel umgeben sind, von der Peripherie sieht man in den Krankheitsherd reichlich junges Bindegewebe hineinwachsen. Der Lupus ist demnach in voller Heilung begriffen.

Es wirft sich nun von selbst die Frage auf, ob diese günstige Beeinflussung des Lupus im Sinne einer Involution denn eine spezifische Reaktion ist, oder ob man durch unspezifische Reize nicht Ähnliches zu erzielen imstande ist. Diese Frage ist um so berechtigter, als wir ja heute wissen, daß unsere lichttherapeutischen Maßnahmen vorzugsweise durch die langdauernde Entzündung Heilung herbeiführen.

Über die Wirkungsweise des Tuberkulins sind die Ansichten keineswegs geklärt. Jedenfalls scheint die Ansicht *Zielers* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **102**, Dtsch. med. Wochenschr. 1922), als ob die wirksame Substanz im Tuberkulin auf gelöste diffusionsfähige Körper zurückzuführen wäre, nach den Untersuchungen von *Selter* und *Tancré* (Zeitschr. f. Tuberkul. **35**) nicht zu Recht zu bestehen, vielmehr haben diese Autoren die ältere Ansicht *Wolff-Eisners* wieder zur Geltung gebracht, daß suspendierte Protoplasmateilchen der TB. die biologische Wirkung des Tuberkulins verursachen und von der Menge dieser Substanz hängt die Stärke der Tuberkulinreaktion ceteris paribus ab. Allerdings spiele die Virulenz der TB. insofern eine Rolle, als virulentere Stämme wirksamere Tuberkuline liefern als schwach virulente Stämme.

Wie wirken nun diese Substanzen? Diese für die ganze Auffassung unserer therapeutischen Maßnahmen hochbedeutsame Frage ist noch nicht entschieden. Es ist hier nicht der Ort, im einzelnen auf diesen Streit einzugehen. Nur in Kürze sei erwähnt, daß die Meinung, es handle sich um eine Antigen-Antikörperreaktion, welche besonders durch den Nachweis der Anticutine durch *Loewenstein* und *Pickert* (Dtsch. med. Wochenschr. 1908) eine Stütze erfahren hatte, durch *Aronson*, *Sorgo* (Wien. klin. Wochenschr. 1913) und besonders *Bessau* (Jahrb. f. Kinderheilk. **81**), welcher das Vorkommen solcher *spezifischer* Körper direkt leugnet, der Boden entzogen sein dürfte; allerdings glauben *W. Jadassohn* und *Martenstein* sie doch nachgewiesen zu haben. Ebenso ist die Theorie komplementbindender oder lytischer Substanzen, wodurch giftige Abbauprodukte entstehen sollten, nicht unwidersprochen geblieben. Auch die Annahme sessiler Receptoren (*Bail*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **7**) oder anaphylaktischer Vorgänge wurde durch andere Forscher abgelehnt (*Kraus*, *Volk* und *Loewenstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911). *Selter* (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **55**; Dtsch. med. Wochenschr. 1922) kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, daß das Tuberkulin als Reizstoff auf tuberkulöses Gewebe und zwar in spez. Weise nach Art eines Katalysators wirke, ohne dabei gebunden oder in seiner Natur geändert zu werden.

Aber auch bezüglich der Spezifität herrscht noch keine Einigkeit. Seit *Matthes* und *Krehl* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**) gezeigt haben, daß man tuberkulöse Meerschweinchen durch Injektion von Deuteroalbumosen scheinbar unter ähnlichen Erscheinungen töten könne wie durch Tuberkulin, *Sorgo* (Dtsch. med. Wochenschr. 1911) nach Diphtherie- und Dysenterie-Injektionen bei tuberkulösen Menschen ähnliche Reaktionen sah wie bei Tuberkulinreaktionen, wurde die strenge Spezifität des Tuberkulins in Zweifel gezogen. Für eine gewisse Spezifität der Tuberkulinreaktion treten jedoch *Zieler*, *Bessau*, *Selter* und *Tancré* ein.

Immerhin müssen wir zugeben, daß der Tuberkulinüberempfindliche auch für andere nicht spez. Reize eine erhöhte Reaktionsfähigkeit zeigt, ja daß diese oft, wenn auch nicht immer, mit der Höhe der Tuberkulinempfindlichkeit parallel geht, und damit ist es auch erklärlich, daß gewisse Heilwirkungen auch durch eine unspez. Proteinkörpertherapie zu erzielen sind. Für eine Spezifität spräche aber unserer Meinung nach die Tatsache, daß virulentere Bakterien stärkere Tuberkuline liefern, da doch schwer anzunehmen ist, daß deren Protoplasmagehalt unter gleichen Umständen ein höherer sei.

Aus diesen Überlegungen heraus, und um uns keiner Täuschung hinzugeben, haben wir untersucht, ob man nicht durch unspezifische entzündliche Reize dieselben oder ähnliche Wirkungen beim Lupus erzielen könnte wie beim Tuberkulin. Es war dies um so mehr angezeigt, als gerade in der letzten Zeit bei der Lungentuberkulose über gute Resultate nach Injektion unspezifischer Reizkörper (z. B. Phlogetan) von *Sorgo* und *Weidinger* (Med. Klinik 35. 1923) u. a. berichtet wurde. Wir behandelten also Patienten mit mehreren Lupusherden teils mit Etkebin, teils mit Einreibungen entzündungserregender Mittel so mit Schmierseife, 10 proz. Krotonölsalbe. Trotzdem wir speziell mit letzterer langdauernde und auch recht heftige Entzündungen hervorriefen, konnten wir bisher keine ähnlichen Erfolge wie mit Ektebin erzielen. Zwar kann man eine gewisse Abflachung des Herdes erzielen, ja vielleicht ist bei sehr nachsichtiger Beurteilung mitunter sogar eine leichte Involution erkennbar, doch ist der Effekt mit dem des Tuberkulins auch nicht annähernd zu vergleichen.

Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung ein Fall, bei dem der Lupusherd am Vorderarm mit Ektebin behandelt zur Abheilung kam, während ein klinisch scheinbar ähnlicher am Oberarm, der gleichlang mit Krotonölsalbe behandelt worden war und starke Entzündungserscheinungen aufwies, in der gleichen Zeit bestenfalls leicht abgeflacht erschien.

Unser Urteil geht demnach dahin, daß der nicht spezifische Reiz bei der Hauttuberkulose eine gewisse Wirkung hat, die jedoch durch die spezifische Reizwirkung des Tuberkulins weit übertroffen wird. Mindestens ist uns ein nichtspezifisches Medikament von gleicher Stärke bisher nicht bekannt. Bemerken wollen wir, daß wir die Spezifität nicht im Sinne einer Immunitätsreaktion verstanden wissen wollen, wie ja der eine von uns (*Volk*) in seiner Arbeit mit *Kraus* und *Loewenstein* bereits hervorgehoben hat, sondern etwa im Sinne *Selters*, als spezifischen Reizkörper.

Fassen wir unsere Ergebnisse kurz zusammen, so ergibt sich aus dem Vorstehenden, wie wir glauben, daß die lokale Einreibung mit Ektebin resp. Hauttuberkulin natürlich noch weit entfernt ist von dem Ideal einer medikamentösen Lupustherapie, daß aber immerhin damit, wie schon oben erwähnt, Erfolge zu erzielen sind, welche bisher mit einer spezifischen Therapie kaum erreichbar wurden. — Aber auch absolut leistet sie recht Gutes. In manchen Fällen können wir offenbar die Lupusherde zur Heilung bringen, in anderen ist die Rückbildung eine sehr weitgehende, so daß wir für die anderen kostspieligen Methoden wertvolle Vorarbeit geleistet haben, ohne daß die Haut eine Schädigung erfährt. Es sei nochmals hervorgehoben, daß selbstredend nicht alle Fälle gleich gut reagieren, manche auch gar nicht. Beim Lupus exulcerans, vielleicht auch bei manchen gutartigen tuberkulösen Ulcera und atonischen Geschwüren kann uns die Ektebineinreibung mitunter gute Dienste leisten. Die weitere Prüfung der Methode wird uns erst den Beweis erbringen, ob sie eine Bereicherung unserer therapeutischen Maßnahmen beim Lupus vulg. ist. Jedenfalls ist sie für den Patienten vollständig gefahrlos und bietet auch für die sich abspielenden Vorgänge in theoretischer Hinsicht noch manches Interessante. Auch der praktische Arzt wird bei kleinen Herden den Versuch der Ektebinbehandlung machen können, ohne viel zu riskieren, wenn er nur bei mangelhaften Erfolgen rechtzeitig den Patienten der spezialistischen Behandlung zuführt. Denn nichts wäre verfehlter, als sich auf eine Behandlungsart zu versteifen, dadurch kostbare Zeit zu verlieren und dem Kranken unter Umständen oft nicht gut zu machenden Schaden zuzufügen.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie – Vorstand: Prof. Dr. *G. Riehl.*)

Über die Häufigkeit und Bedeutung pathologischer Liquorveränderungen bei tertiärer Haut- (Schleimhaut-) Lues.

Von

Prof. Dr. **L. Arzt** und Dr. **H. Fuhs,**

Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Schon seit alters wird vielfach die Ansicht vertreten, daß zwischen tertiärer Haut-(Schleimhaut)-Lues und metaluischen Erkrankungen des Zentralnervensystems ein gewisser Antagonismus sich geltend macht. Wenn diese Behauptung uneingeschränkt zu Recht bestünde, müßten nicht nur Paralyse und Tabes, sondern auch anderweitige klinische Nervensymptome und ein pathologischer Liquor bei Gummenbildung an der Haut nicht oder zumindest nur vereinzelt zu verzeichnen sein.

Die meisten gegenteiligen Befunde (Lit. bei *Arzt* und *Fuhs*), die jenen Antagonismus zwischen gummöser Haut- (Schleimhaut-) Lues und pathologischen Veränderungen am Zentralnervensystem zu erschüttern imstande sind, wurden bis auf die von *Kyrle* (82 Fälle) und *Finger* und *Kyrle* (150 Fälle), *Kohrs* (104 Fälle) an einer relativ kleinen Patientenzahl erhoben. Es könnte daher auch uns (mit nur 36 Fällen in einer früheren Arbeit) vielleicht nicht mit Unrecht der Vorwurf gemacht werden, auf einer zu kleinen Basis unsere Schlüsse aufgebaut zu haben. Wir nahmen daher eine neuerliche Sichtung unseres einschlägigen Patientenmateriales vor, das in den letzten 3 Jahren auf 100 Fälle angewachsen war.

Die Zahl der in diesem Zeitabschnitt überhaupt an der Klinik behandelten Luesfälle betrug 1558. Davon waren 828 Männer und 730 Frauen. Es entsprechen also die 100 Fälle von tertiärer Haut- (Schleimhaut-) Lues einem Prozentsatz von ca. 6%.

Unter diesen Patienten, die hauptsächlich oberflächliche und tiefe Gummenbildung der Haut, seltener der sichtbaren Schleimhäute aufwiesen, zeigten 48 (48%) einen krankhaften Liquor. Von ihnen waren 69 unbehandelt, 31 in früheren Jahren vielfach nur mangelhaft (Jodkur, Schmierkur) behandelt. Dabei verhielt sich das Prozent-

verhältnis von positiven zu negativen Liquores bei behandelten und unbehandelten Fällen, ebenso wie das der positiven der ersten zu jenen der zweiten Art ungefähr wie 1 : 1.

Tabelle.

Liquorbefunde bei tertiärer Haut-(Schleimhaut)-Lues, oberflächlichen und tiefen Gummen: 100; Liquor pos. 48 (48 %).

Unbehandelt 69 (69 %); darunter war der Liquor		Behandelt 31 (31 %); darunter war der Liquor	
positiv	negativ	positiv	negativ
34 (49 %)	35 (51 %)	14 (45 %)	17 (55 %)

Wenn wir nun diese Erhebungen mit den früher an einer um fast $^2/_3$ kleineren Zahl unserer Fälle vergleichen, so hat der Prozentsatz der pathologischen Liquores sich gegen damals (61%) deutlich verringert. Immerhin sprechen die 48% von uns und *Kohrs* und die 22% von *Kyrle* bzw. ca. 23% von *Kyrle* und *Finger* an ihrem um $^1/_3$ größeren Material dafür, daß tertiäre Haut- (Schleimhaut-) Lues in Kombination mit positivem Liquor bzw. mit Nervenerscheinungen im allgemeinen recht häufig anzutreffen ist. Die nahezu völlige Übereinstimmung der Verhältniszahlen für die positiven Liquores bei behandelten und unbehandelten Patienten, die ja schon aus dem kleinen Material der früheren Arbeiten aus der Klinik (*Arzt* und *Fuhs*, *Fuhs* und *Schallinger*) klar hervorging, beweist neuerlich, wie wenig eine vorangegangene Therapie von der bisher geübten Art alte positive Liquorfälle zu beeinflussen vermag. Dieser Umstand, auf den u. a. auch *Kyrle* mehrfach hingewiesen hat, mag für die späteren Erörterungen vielleicht noch von Bedeutung sein.

Unter den Fällen mit verändertem Liquor fanden sich nur 10 mit durchwegs stark positiven Reaktionen, darunter 4 mal positiver WaR. (+ — +++). Die übrigen Liquores zeigten in wechselndem Grade mäßige Globulin- (+ — ++), geringe Gesamteiweiß- (bis 0,3‰), Kolloid-, bes. Goldsol- (+ — ++) und Zellwerte (6—40). 11 von den 48 Fällen mit positiven Liquores ließen klinische Nervensymptome erkennen. Die bei diesen Patienten vorgefundenen Nervenstigmata wurden vom Neurologen in 1 Falle für Lues cerebrospinalis, in 2 weiteren für inzipiente und in 2 für Tabes dorsalis schlechthin diagnostiziert. Die Daten des Falles mit Lues cerebrospinalis und des einen Patienten mit inzipienter Tabes sind bereits in einer der erwähnten Arbeiten aus der Klinik (*Arzt* und *Fuhs*) angeführt worden. Im folgenden seien die Krankengeschichten sämtlicher 5 Patienten kurz skizziert:

1. W. V. Liq.-Prot. 210: 1910 Schanker und Exanthem, 3 Kuren, letzte 1919, bei 2. und 3. Kur neben Hg auch je 1 Neosalvarsan; August 1920 ausgedehnte Gummenbildung im Bereich der rechten Inguinalgegend, WaR. +++. Neos. Ges. Dos. 2,3 g, 22-Hg Einreibungen und 5-Hg Injektionen; 2 Monate später

erscheinungsfrei, neuerlich komb. Kur. Liquor (August 1920): Massenhaft Lymphocyten, Nissl 0,4$^0/_{00}$, Globulin +++, Goldsol-R. +++ (Lues cerebrospinalis ähnliche Kurve), WaR. $\pm$ (0,1), + (1,0). Repunktion Ende der 1. Kur: Zellen 50,0, Nissl 0,2 $^0/_{00}$, Globulin +++, Goldsol-R. unverändert, Kurve hat eher an Breite zugenommen. WaR. im Liquor unverändert. *Nervenbefund* (Doz. *Biach*): Lues cerebrospinalis.

2. E. M. Liq.-Prot. 213: Infektion unbekannt, multiple Gummenbildung der rechten Brustseite und über dem Stamm, z. T. auf den Rücken übergreifend mit Erweichung und Fluktuation, universelle Skleradenitis. Luetin +++, WaR. +++. Liquor: $3^1/_3$ Zellen, Nissl 0,075 $^0/_{00}$. Globulin +, WaR. —, Goldsol-R. +, *Nervenbefund* (Doz. *Biach*): Inzipiente Tabes dorsalis.

3. J. S., 33 J., Kellermeister. *An.*: 1915 Sklerose, 4 Neosalvarsaninjektionen, 12 Hg. Inj., 1920: Geschwüre am Unterschenkel, die seither nicht verheilten. *St.* pr. (9. IX. 1920): exulceriertes Gumma des rechten Unterschenkel. WaR. negativ. 19. IX. Liquor: Pandy ++, Nonne +, Nissl 0,25$^0/_{00}$, Zellen 168, Goldsol-R. ++, WaR. (1,0 ccm) +++. *Nervenbefund* (Doz. *Biach*): nervöse Lues, wahrscheinlich inzipiente Tabes. Nach 10 Hg bicyanat-Inj. à 0,030 Ulcus verheilt, nicht wiedererschienen.

4. E. J., 60 J., Private. *An.*: Seit 1920 Geschwulst in der Kehlkopfgegend und am linken Schlüsselbein; 1921 wegen Stenose tracheotomiert, 1923 Rötung, Schwellung und Knotenbildung an beiden Unterschenkeln. *St. pr.* (26. VI. 1923): Ulcero-tuberöse Syphilide an den Streckseiten beider Unterschenkel; Larynx (Bef. Klinik Neumann): Abgelaufene Perichondritis der rechten Seite des Larynx, Sprechkanüle. WaR. +++, D.M. +++, Luetin positiv. Röntgenbefund: Linker Unterschenkel ohne nachweisbare Veränderungen, rechter Unterschenkel: Periostitis luetica tibiae et fibulae; (im Kehlkopf Kalkeinlagerungen im Knorpel). Therapie: Jodkali, 12 Hg-Inj. 2. IX. 1923. WaR. +, D. M. +++. Liq.: Pandy +, N. A. $\pm$, Nissl 0,2$^0/_{00}$, Zellen 8, Goldsol +, WaR. neg.; Jod intern und Neosalvarsan (Ges. Dos. 4,05). 18. II. 1924. Narben an Stelle der gummatösen Unterschenkelveränderungen. WaR. ++, D. M. +++, Liquor: Globuline neg., Nissl 0,2$^0/_{00}$, Zellen $2^1/_3$, Goldsol-R. neg., WaR. neg., Nervenbefund (Prof. *Mattauschek*): Tabes dorsalis.

5. J. O., 58 J., Heitzer. *An.*: Vor 20 J. ven. Affektion; damals Hg Schurz auf die Brust, die gegenwärtigen Erscheinungen seit mehreren Monaten. *St. pr.* (24. III. 1924): Gumma exulceratum palati duri. Int. Bef. Mesaortitis und Aorteninsuffizienz. WaR. neg., D. M. +++, Liquor (29. III. 1924): Globuline ++, Nissl 0,25$^0/_{00}$, Zellen $27^2{}_3$, Goldsol-R. +++, WaR. +++. Neurol. Bef. (Prof. *Mattauschek*): Tabes dorsalis.

Gerade die letztgenannten Fälle mit Formes frustes bzw. ausgesprochener Tabes dorsalis, also einem metaluetischen Nervenprozesse, beweisen wohl am deutlichsten, daß auch tertiärluetische Patienten gegen die Lokalisation von Spirochäten im Zentralnervensystem keineswegs besonders geschützt erscheinen.

Einschlägige Beobachtungen hinsichtlich des Vorkommens von Metalues, spez. Tabes, bei Lues gummosa der Haut wurden bereits von anderen Autoren wie *Adrian*, *Perutz*, *Beeson*, *Barker*, *Kyrle* u. a. erhoben. Besonders *Finger* und *Kyrle* konnten in einer relativ großen Zahl von Fällen (10) ihres Krankenmaterials rudimentäre und vollentwickelte Tabesformen bei tertiärer Haut-(Schleimhaut)-Lues konstatieren. Das vorgefundene Überwiegen der frusten bzw. inzipienten Tabesformen bei Patienten mit gummösen Hautveränderungen, das, wie schon

Kyrle meint, auf besondere Immunitäts- und Allergieverhältnisse bei Tertiärluetischen zurückzuführen sein könnte, leitet zu der Frage der Bedeutung pathologischer Liquor- und Nervenbefunde für die Zukunft Tertiärluetischer über.

Unsere Erfahrungen an dem nunmehr umfangreichen Krankenmateriale haben uns, wie seinerzeit *Kyrle*, zu der Überzeugung gebracht, daß die Prognose von Tertiärluetikern mit positivem Liquor, evtl. auch bereits nachweisbaren klinischen Nervensymptomen im allgemeinen durchaus günstig zu stellen zu sein dürfte. Der hohe allergische Zustand der Haut, eine wichtige Voraussetzung für das Entstehen von Hautgummen überhaupt, scheint sich gleichzeitig in Form einer immunbiologischen Umstimmung im Zentralnervensystem auszuwirken. Diese Terrainveränderung aber könnte eine Hemmung für die Weiterentwicklung früher dort angesiedelter Spirochätennester und damit die Rückbildung spezifischer meningealer Krankheitsherde bedingen.

Dafür wären vielleicht folgende Beobachtungen anzuführen. So ist vor allem auffällig, daß der vorgefundene Prozentsatz der positiven Liquores im Tertiärstadium (48%) im Vergleich zu den Feststellungen der Klinik an Fällen früherer Perioden der Lues (*Fuhs* und *Schallinger*) (60—75%) eine merkliche Verringerung erfahren hat. Damit stimmt überein, daß auch die Zahl klinischer Nervensymptome (ca. 10%) besonders gegenüber dem Sekundärstadium (ca. 30%) gleichfalls einen ausgesprochenen Rückgang aufweist.

Schon dieser Umstand läßt vermuten, daß dies durch die Entwicklung des veränderten Immunzustandes des Integuments im Stadium der Lues III, evtl. im Verein mit therapeutischen Maßnahmen bedingt sein könnte. Doch dürfte der mangelhaften antiluetischen Therapie wohl kaum eine große Rolle bei der Sanierung des Liquors und der organischen Nervenprozesse zukommen. Dagegen sprechen einerseits der nahezu völlig gleiche Prozentsatz pathologischer Liquorveränderungen bei behandelten wie bei unbehandelten Fällen in den verschiedenen Stadien der Lues im allgemeinen und auch bei gummöser Haut- (Schleimhaut-) Lues im besonderen. Darauf wurde ja zum Teil bereits an der Hand obiger Tabelle hingewiesen. Zudem zeigen andererseits die wenigen Fälle der Klinik, bei denen nach kürzeren oder längeren Intervallen Kontrollpunktionen durchgeführt werden konnten, zumeist keine so energische Therapie, daß dadurch allein der durchwegs beobachtete Rückgang der krankhaften Liquorveränderungen einwandfrei zu erklären wäre. Auch diese Fälle müssen daher in erster Linie als Beleg der günstigen Auswirkung der geänderten immunbiologischen Verhältnisse der Haut Tertiärluetischer mit manifesten Erscheinungen auf die meningealen Herde gedeutet werden.

Der neuerlichen Vorladung sämtlicher punktierter Tertiärluetiker zur Repunktion folgte nur eine verschwindend kleine Zahl (15). Davon schieden 6 bereits bei der ersten Punktion negative Fälle, die auch nun durchwegs normalen

Liquor und Nervenbefund hatten, aus. Dagegen verdienen vielleicht die übrigen 9 Pat. eine kurze Erwähnung. 7 von diesen Fällen mit tubero-serpiginösen Syphiliden und Gummen der Haut zeigten nur eine mäßig starke Vermehrung der Globuline und Zellwerte sowie eine leichte Ausflockung der Goldsol-R. bei der ersten Punktion. Bei 5 Fällen hatte sich zur Zeit der Repunktion der Liquor zur Norm rückgebildet und auch der klinische Nervenbefund war völlig negativ. Bei 1 Falle war ohne klinische Nervensymptome eine immerhin deutliche Besserung des pathologischen Liquors (Zellen von $11^2/_3$ auf $^2/_3$, Goldsol-R. vom ++ auf +, Globuline (+) unverändert) zu konstatieren. Das Verhalten des 7. Falles, dessen Krankengeschichte bereits früher zitiert wurde (Fall 4, E. J.) erscheint zunächst etwas befremdlich. Wie aus den obenerwähnten Daten ersichtlich ist, war zwar bei ihm ein völliger Rückgang des schwach positiven Liquors bei der Repunktion festzustellen. Der um die Zeit der Kontrollpunktion eingeholte klinische Nervenbefund lautete indes auf Tabes dorsalis. Ein Nervenbefund aus früherer Zeit liegt nicht vor; es ist daher schwer festzustellen, ob der metaluetische Prozeß schon vor dem erstmaligen Auftreten der Hautgummen bestand, später stationär geblieben ist und sich evtl. sogar zurückgebildet hat oder ob die Entwicklung und Progredienz der Tabes erst nach dieser Zeit zu datieren ist. Aber auch im schlechtesten Fall müßte man wohl, wie *Kyrle*, in der Rückbildung des krankhaften Liquors die hemmende Einwirkung immunbiologischer Vorgänge auf den entzündlichen Prozeß im Quellgebiet des pathologischen Liquors, den Meningen, suchen. Das dazu anscheinend gegensätzliche Fortschreiten der klinischen Nervenerscheinungen trotz Restitution des Liquors wäre nach *Kyrle* mit dem Bestehenbleiben der Degenerationserscheinungen im spezifischen Gewebe auch nach Rückbildung der Krankheitsherde in den Meningen zu erklären.

Von einer deutlichen Besserung selbst höhergradiger Liquorveränderungen bei manifester Tertiärlues der Haut geben die restlichen beiden Fälle Zeugnis. Der nicht übermäßig energischen antiluetischen Therapie bei diesen dürfte gleichfalls kaum ein besonderer Einfluß auf den Umbau des krankhaften Liquors beizumessen sein, wenn Schlüsse aus den zumeist recht geringen therapeutischen Erfolgen bei alten positiven Liquorfällen der übrigen Luesstadien erlaubt erscheinen.

1. M. Z., 46 J., Beamtensgattin. *An.*: 1897 Ausschlag am Körper, Schmierkur, 1899 ein Abortus; Prozeß in der Nase seit 1 Jahr; November 1921 wegen pos. WaR. antiluetische Kur (7 Hg-Inj.).

St. pr. (23. II. 1923): Gumma nasi. WaR. +++; komb. Jodsalvarsankur. Neosalv. Ges. Dos. 2,1; Liquor (1. III. 1922): Pandy ++, N. A. ++, Zellen 31, Nissl 0,25‰, Goldsol +++, WaR. (1,0) ++. 8. III. 1922. Impfung mit Spirochätenreichem Serum hypertrophischer Analpapeln eines Falles mit Lues II recidivans an der Innenseite des linken Vorderarmes. 19. IV. 1922. Linsengroße Papel an der Impfstelle mit zentraler Erosion und gelblich fibrinösem Belag. 5. V. 1922. Kronengroßes Impfgumma an der Impfstelle mit zentraler braunroter Kruste und Nekrose. Unter Jodbehandlung schnelle Abheilung des Impfgummas. 11. VII. 1922. Tubero-serpiginöse Syphilide der Haut über dem rechten Schultergelenke. WaR. +++, Liquor: Pandy +, N. A. +, Zellen $6^1/_3$, Nissl 0,15‰, WaR. (1,0) +, Goldsol-R. ++.

2. T. M., 33 J., Taglöhnerin. *An.*: Venerische Affektion negiert; Affektion an der Nase seit Januar 1921. *St. pr.* (27. X. 1921): Ulcero-serpiginöses Syphilid der Nase und umgebenden Wangen- und Oberlippenpartien. WaR. +++.

25 X. Liquor: Zellen 119, Pandy +++, N. A. ++, Nissl 0,275 $^0/_{00}$, Goldsol ++, WaR. (1,0) neg. Jodamin 50 ccm, Neos. Ges Dos. 6,0, 12 Novasurolinj. Gummen epithelisiert und vernarbt. 21. II. 1922. Repunktion; Liquor: Pandy +, N. A. +, Nissl 0,2 $^0/_{00}$, Zellen $12^1/_3$, Goldsol ++. Klinisch und neurologisch keine Besonderheiten. WaR. ++, Neos. Ges. Dos. 2,28. Nach der letzten Salv.-Inj. 27. III. Spirochätenreiches Reizserum von hypertrophischen Papeln auf die Innenseite des linken Vorderarmes verimpft. 31. III. Rötung und Schwellung der Haut der Impfstelle. 19. IV. kleinmünzengroßes Impfgumma mit zentraler Erweichung. 27. IV. kronengroßer, intensiv geröteter Knoten mit zentraler Nekrose. 19. V. kraterförmiger Substanzverlust. Organluetin 0,1 ccm i. k. an der Innenseite des rechten Vorderarmes: kronengroße Rötung der Haut mit zentraler Papelbildung. 1. VI. Unter Verabreichung von Jodkalium Abheilung des Gumma. Liquor: Pandy ±, N. A. ±, Nissl 0,2 $^0/_{00}$, Zellen 10, Goldsol-R. +, WaR. (1,0) neg. 25. VII. 1922. Gummarezidiv mit nierenförmiger Exulceration in loco inoculationis. WaR. ++, Liquor: Pandy +, Nonne ±, Nissl 0,2 $^0/_{00}$, Goldsol-R. +, Zellen 2, WaR. (1,0) neg. Neosalv. Ges. Dosis 3,6, 12 Hg-Inj. 19. III. 1924. Narbe an Stelle des früheren Gumma, WaR. neg., D. M. +++. Liquor (19. III. 1924): Glob. neg., Nissl 0,1 $^0/_{00}$, Goldsol-R. +, Zellen 5, WaR. (1,0) neg. *Nervenbefund* (Prof. *Mattauschek*): kein Anhaltspunkt für luetische Nervenerkrankung.

Nach den vorerwähnten Beobachtungen dürfte somit das weitere Schicksal Tertiärluetischer mit gleichzeitigen krankhaften Liquorveränderungen und klinischen Nervenerscheinungen im allgemeinen kaum zur Beunruhigung Anlaß geben. In jenen pathologischen Vorgängen am Zentralnervensystem glauben wir nach allem keinen progredienten oder erst in Entwicklung begriffenen Prozeß erblicken zu sollen. Wir halten vielmehr dafür, daß die bei gummöser Haut- (Schleimhaut-) Lues relativ nicht so selten vorgefundenen positiven Liquor- und klinischen Nervenbefunde teils Restzustände aus früheren Stadien der Lues, teils zwar noch aktive spezifische Nervenprozesse aufdecken, die aber unter der Einwirkung der eigenartigen Immunitätsverhältnisse im Bereiche der Haut eine stete Rückbildung erwarten lassen.

Aus der gewonnenen Überzeugung ergeben sich indes noch weitere Folgerungen. Zunächst die, daß bei Patienten mit gummöser Haut- (Schleimhaut-) Lues eine ständige Kontrolle des Liquors im allgemeinen nicht unbedingt erforderlich ist, da auch etwa vorhandenen nervösen Veränderungen keine allzu schwerwiegende Bedeutung für später beizulegen sein dürfte. Ferner erscheint danach eine eingreifendere Therapie als zu einem rascheren Schwinden der destruierenden gummösen Prozesse sich empfiehlt, kaum erforderlich. Denn ebenso wie wir hat u. a. auch *Kyrle* bei relativ geringen therapeutischen Maßnahmen oder selbst ohne diese einwandfrei die Sanierung positiver Liquores durch den allergischen Zustand Tertiärsyphilitischer konstatiert.

Die Aussichten der bisherigen spezifischen (Hg., Salv.) und der vielfach daneben geübten unspezifischen (Fieber, Reizkörper) Therapie sind bei schweren länger bestehenden pathologischen Liquores von Patienten

ohne die besonderen Immunitätsverhältnisse der Tertiärluetischen im allgemeinen nicht immer befriedigende. Es wäre daher bei diesen, die immerhin einen gewissen Prozentsatz für spätere Tabes und Paralyse stellen sowie für die Metaluetiker selbst prognostisch nicht unwichtig, wenn ihr Immunzustand dem bei gummöser Haut-(Schleimhaut-) Lues gleichgestaltet werden könnte. Eine derartige für das Zentralnervensystem günstige Änderung der Immunitätsverhältnisse könnte auf dreierlei Weise versucht werden: durch Impfung mit Luetin, durch Inokulation von virulentem Material in die Haut und evtl. durch passive Übertragung der hohen Allergie eines Gummösen auf dem Wege der Transplantation eines Hautlappens.

Auf die erste Weise sind, wie schon *Kyrle* betont, zumindest mit Organluetin, Metaluetiker und Patienten mit sekundärer und latenter Lues *nicht* allergisch zu machen. Sie verhalten sich gegen die Luetinimpfung fast durchwegs unempfindlich. Dies ist übrigens erklärlich, da ja eine positive Reaktion auf die Extrakte aus spirochätenhaltigen Organen bereits den bei jenen Patienten vielfach fehlenden Überempfindlichkeitszustand des Integumentes gegen die injizierte Noxe voraussetzt.

Ähnliches gilt wohl im allgemeinen auch für die Inokulation von lebendem Virus bei Impfung mit frischem spirochätenreichem Reizserum. Nun konnte zwar bei den 2 letztbesprochenen Patientinnen mit *gummöser* Haut-(Schleimhaut)-Lues (Fall 1 M. Z. und Fall 2 T. M.) tatsächlich ein positiver Impfeffekt in Gestalt eines typischen Impfgummas am Vorderarm erzielt werden. Dieser mag dann vielleicht durch weitere Anfachung der immunbiologischen Vorgänge die Rückbildung des positiven Liquors noch gefördert haben. Dagegen ergab bei 2 Fällen von *Lues latens* und je 1 Fall von *Paralyse* in Remission und von Rezidivexanthem mit Leukoderm, die sämtlich stärkere Liquorveränderungen aufwiesen, selbst die wiederholte Inokulation keinerlei Reaktion. Bei Berücksichtigung des ziemlich anergischen Verhaltens solcher Fälle ist daher die Hoffnung gering, durch Hervorrufung eines wie immer gearteten positiven Impfeffektes den Immunitätszustand der Haut in günstigem Sinne zu ändern und damit eine allmähliche Involution von Liquor- und klinischen Nervenerscheinungen, ähnlich wie bei Tertiärluetikern zu erreichen.

Ferner bliebe noch der Versuch der passiven Übertragung der Hautallergie Gummöser durch Transplantation eines Hautlappens auf jene meist anergischen, nervös so gefährdeten Individuen. Doch auch die Hoffnung auf Erfolg mit diesem Verfahren ist sehr gering. Darüber belehren uns am besten die Ausführungen *Lexers*, der durch einwandfreie klinische Versuche und histologische Befunde die Behauptung von der Anheilungsmöglichkeit der Epidermislappen von anderen

Menschen (Homoioplastische Transplantate) wohl genügend wiederlegt hat. An einem eigenen Versuch der Überpflanzung eines Hautstückes eines Gummösen auf einen anergischen Paralytiker konnten wir uns selbst von der bisherigen Unmöglichkeit überzeugen, ein Homoiotransplantat zum dauernden Haften und Einheilen zu bringen.

Wir wollen es an dieser Stelle dahingestellt sein lassen, ob die Transplantationsergebnisse *Lexers* — unser singuläres negatives Resultat soll dabei gar nicht in die Wagschale fallen — nicht eine indirekte Wiederlegung des *Bloch*schen Transplantationsversuches darstellen, der damit bei der Trichophytie den rein cellulären Charakter der Allergie nachweisen wollte. Es erscheint nämlich fraglich, ob eine um die Impfstelle lokalisierte umschriebene, auch histologisch verifizierte Nekrose der transplantierten Zellschicht wirklich als typische Impfreaktion im immunbiologischen Sinne aufzufassen ist. Es ist eher wahrscheinlich, daß durch das Trauma der Impfung 10 Tage nach der Transplantation das nach *Lexer* bis zum 11. bis 14. Tage klinisch, *nicht* histologisch, noch scheinbar festhaftende und erst gegen die 3. Woche sich abstoßende Homoiotransplantat an der Trichophytinimpfstelle bereits früher zur Ablösung gelangte. Es wäre alsdann das schmutzig weiße, opaleszierende Aussehen der durch seröse Flüssigkeit abgehobenen Impfstelle, wie die Schilderung *Blochs* lautet, nicht als allergische Impfreaktion, sondern als umschriebener vorzeitiger Abstoßungsvorgang des nach *Lexer* nicht anheilbaren Homoiotransplantates zu deuten.

Es hat somit die auf verschiedene Weise versuchte Erzeugung eines ähnlichen allergischen Zustandes wie beim Tertiärluetiker bisher wenigstens bei Metaluetikern und anergischen positiven Liquorträgern im allgemeinen nur Mißerfolge gezeitigt. Vorläufig erscheint daher ein Weg einer künstlichen immunbiologischen Umstimmung der Haut und damit des Gesamtorganismus zwecks Besserung der Prognose solcher gefährdeter Fälle und damit evtl. auch ihrer Heilungschancen noch nicht gefunden.

Zusammenfassung:

Die eingehende Untersuchung von 100 Fällen mit tertiärer Haut- (Schleimhaut)-Lues auf Liquorveränderungen und klinische Nervensymptome ergab in 48% einen positiven Befund. Das Vorkommen pathologischen Liquors und klinischer Nervenerscheinungen bis zum ausgesprochenen Bilde der Tabes widerlegt zum Teil die früher allgemein verbreitete Ansicht von dem Antagonismus zwischen gummöser Haut- (Schleimhaut)-Lues einerseits und Erkrankung des Zentralnervensystems andererseits.

Prognostisch sind diese Fälle günstig zu deuten, da wahrscheinlich durch die geänderten immunbiologischen Verhältnisse fast durchwegs eine allmähliche Rückbildung der krankhaften Liquores zu konstatieren ist.

Diese Erfahrungen wurden zur Sanierung älterer positiver Liquores anderer Luesstadien mit und ohne klinische Nervensymptome sowie

von Metaluetikern (Paralyse, Tabes) nutzbar zu machen gesucht. Verschiedene Versuche zur künstlichen Herbeiführung eines analogen Immunzustandes des Integumentes wie bei Tertiärluetikern sind indes bisher stets erfolglos geblieben.

Literatur.

Arzt und *Fuhs*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 212. 1921 (daselbst weitere Literatur). — *Beeson*, *Barker*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 298. 1922. — *Bloch* und *Massini*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **63**, 68. 1909. — *Cornaz*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1918, Nr. 47. — *Finger* und *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 41. 1922. — *Kyrle*, Arch. f. Ophth. **105**, 390. 1921. — *Lexer*, Die freien Transplantationen. Stuttgart 1919, Enke. Bd. 1. — *Perutz*, ref. Zentralbl. **6**, 498. 1922.

(Aus dem Laboratorium des Stadtkrankenhauses zu Ferrara. — Vorstand: weil. Prof. Dr. *A. M. Luzzatto.*)

Zur Histopathologie der Ichthyosis,

mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen an den innersekretorischen Organen.

Von

Dr. med. **Edmondo Chiappini.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. September 1924.)

In ihrem ausgezeichneten Kompendium der speziellen Histopathologie der Haut (1906) erwähnen *Ehrmann* und *Fick*, daß über die typischen Erscheinungen im histologischen Bilde der Ichthyosis noch keine vollkommene Übereinstimmung herrsche. Unsere Kenntnisse haben sich seitdem bedeutend vertieft; ich darf vielleicht daran erinnern, daß in Italien besonders *Valle* eine treffliche Beschreibung der Hautveränderungen bei der Ichthyose aus dem *Fiocco*schen Institute gegeben hat, während *Martinotti*, der sich in der Klinik *Majocchis* mit dieser Frage eingehend beschäftigt hat, seine Befunde in scharfsinnigster Weise zu wichtigen allgemein-pathologischen Ergebnissen verwertet hat. Trotzdem harren noch viele Punkte weiterer Klärung, so daß neuerdings auch *Riecke* in seinem Lehrbuch schreiben konnte: „Weitere Untersuchungen über die Histologie der Ichthyosis sind dringend erwünscht."

Diese Bemerkung trifft ganz besonders für die Veränderungen an den inneren Organen der Ichthyotiker zu. Die meisten Autoren haben sich ja vorwiegend mit dem Studium der Haut beschäftigt, während die heutige pathogenetische Auffassung der Krankheit eine eingehende Erforschung der übrigen Organe, besonders der innersekretorischen Drüsen, erforderlich macht. Deshalb möchte ich über einen Fall von Ichthyosis berichten, welcher von dem oben erwähnten Gesichtspunkte aus eingehend studiert wurde, und trotz der Assoziation mit Tuberkulose doch ein gewisses Interesse beanspruchen dürfte.

Daß bei der I. Veränderungen der endokrinen Drüsen eine Rolle spielen, wird von sehr vielen angenommen. Ob aus dem regelmäßigen Befunde der I. bei Myxödem und Kretinismus auf den thyreogenen Ursprung dieser Hautanomalie geschlossen werden darf, wie es *Parhon* und *Dan* getan haben, erscheint *J. Bauer* zweifelhaft. Anderseits führt dieser an, daß die kongenitale I. in einigen Fällen von partiellem Riesenwuchs begleitet sein kann, was auf innersekretorische Veränderungen hinzuweisen scheint: dabei darf aber nicht vergessen werden, daß nach der heutigen Auffassung I. vulgaris und foetalis wesensverschiedene Krank-

heiten sind; wofür u. a. spricht, daß die I. foetalis *immer* ein recessiv erbliches Leiden ist, während dies für die I. vulgaris nur zum Teil gilt (*Leven*).

Zunächst ist an einem wenn auch nicht regelmäßigen Verhältnis der I. zu innersekretorischen Störungen kaum zu zweifeln. Ich will die Beobachtung von *Brock* nicht besonders hervorheben, welcher eine ausgedehnte I. hystrix durch Thymusbestrahlung gebessert hat. Aber wichtig ist, daß *Krogh* und *With*, die den Grundumsatz bei der I. studiert haben, einen häufigen Zusammenhang mit den Hypothyreosen finden, und zur Darreichung von Schilddrüsenpräparaten bei Ichthyotikern angelegentlich raten. *Lévy-Fraenkel* und *Juster* haben darauf hingewiesen, daß die innersekretorischen Drüsen einen besonderen Einfluß auf den Ernährungszustand der Hornschicht ausüben: dabei scheinen Thyreoidea und Geschlechtsdrüsen am meisten beteiligt zu sein.

Auch die Beziehungen der I. zum Nervensystem sind sehr bemerkenswert (*Bosellini*). Nach *Dejerine* ist bei Fällen von Paraplegie, Tabes, Neuritis, mehrfach Ichthyose beobachtet worden. Hier scheint besonders das vegetative Nervensystem eine wichtige Rolle zu spielen, was ja wohl verständlich ist, wenn man überlegt, daß Sympathicus und Blutdrüsen, funktionell betrachtet, ein einheitliches System darstellen (*Pende*). Auf die Beteiligung des „endokrino-sympathischen Systems" bei der I. sind höchstwahrscheinlich auch die Störungen der Haarentwicklung[1]), der Schweißsekretion usw. zurückzuführen. Vielleicht dürfte auf die merkwürdige Verteilung der ichthyotischen Veränderungen bei einigen Fällen die Topographie der Innervation nicht ohne Einfluß sein. Freilich sind unsere Kenntnisse über das Wesen der obenerwähnten Vorgänge vorläufig noch recht dürftig.

Krankengeschichte (28. VII 1923).

M. U., 19 J. Angeblich erblich unbelastet; Eltern gesund; ein Bruder soll an einer Hautkrankheit gelitten haben, die nicht näher bezeichnet wird. Pat. war im 1. Lebensjahre von normalem Aussehen; später soll sich die unten zu beschreibende Hautkrankheit allmählich entwickelt haben. Seit April 1923 Brustschmerzen, Husten, reichlicher Auswurf, zunehmende Abmagerung und Mattigkeit.

Status (gekürzt). Mittelgroßer, stark unterernährter Mann. Gewicht 27,200 kg. Herz o. B. Über der linken Brusthälfte und an der rechten Lungenspitze gedämpfter Schall mit reichlichen klingenden Rasselgeräuschen; rechts hinten amphorisches Atemgeräusch. Bauch gespannt und druckempfindlich. Harn o. B. Im Auswurf zahlreiche Tuberkelbacillen. Schilddrüse klein, aber deutlich tastbar. Geschlechtsteile ungefähr wie bei einem 10jährigen Kinde. Patellarreflexe lebhaft. Babinski +. Rossolimo +. Cremasterreflexe nicht vorhanden. Mäßiges Fußödem. Vollständige Alopecie. Am größten Teil der Hautoberfläche ausgesprochene, im ganzen symmetrische, besonders an den Streckseiten der Extremitäten sehr starke Hornproduktion; etwa fingernagelgroße, weißgraue Schuppenmassen, zentral der Basis angeheftet, peripher von der Unterlage abstehend. Ganz besonders die Streckseiten der Gelenke bevorzugt, das Gesicht nur in geringem Grade affiziert (Hauttrockenheit). Nägel, Zähne, sichtbare Schleimhäute normal.

[1]) Daß die I. nicht nur als eine einfache Verhornungsanomalie, sondern auch als eine weitergehende Bildungsanomalie auftreten kann, ergibt sich u. a. aus der Kombination von I. mit Hypertrichosis, die *Riehl* beschrieben hat. Ich erinnere auch an die Beobachtung *Weidenfelds*: bei dem Pat. wuchsen aus den Haarfollikeln, die kleinen Comedonen ähnlich sahen, Bündel feinster Härchen (Pinselhaare) hervor, was Verf. als eine zur I. gehörende Mißbildung deutet.

Nach 2wöchigem Aufenthalt im Krankenhause ist der Pat. seiner Lungenkrankheit erlegen.

Sektion: Außer den tuberkulösen Lungenveränderungen makroskopisch nichts besonderes; aus der Haut und aus den inneren Organen wurden verschiedene Stückchen entnommen (Orthsches Gemisch, in Paraffin). Färbung mit Hämalaun-Eosin, Alauncarmin, *van Gieson, Weigert.* Auf besondere Färbemethoden bei der Untersuchung der Hautschnitte mußte leider verzichtet werden.

Histologische Untersuchungen. Wir sehen von der tuberkulös veränderten *Lunge* gänzlich ab.

Milz. Kapsel verdickt, mit verdickten elastischen Fasern. Subcapsuläre Auflagerung von Blutpigment. Trabekelsystem gut sichtbar, ziemlich reich an elastischen Fasern, die sich in das umgebende Bindegewebe erstrecken. Die Follikel zeichnen sich undeutlich von der Pulpa aus. Bindegewebswucherung rings um die Zentralarterien, in Form eines fibroadenischen Prozesses. Diffuse Hyperplasie der Pulpa, in dieser hie und da nekrotische Zonen (Tuberkel?).

Leber. Ausgesprochene Verfettung, besonders rings um die Kiernanschen Räume, während das Leberparenchym in der Gegend der zentrolobulären Venen verhältnismäßig gut erhalten erscheint. An den fettig degenerierten Stellen gelegentlich entweder Schwund oder schwere Veränderung der Zellkerne. Blutreichtum in der Venenscheide, sowie zwischen den fettigen Zellen. Hie und da Regeneration von Gallencapillaren.



Abb. 1.

Nieren. Sehr spärliche, kleine rundzellige Herde. Verdickung der Kapsel, in dieser einige Cysten. Gewundene Harnkanälchen vielfach in Epitheldesquamation begriffen, mit Eiweißexsudat gefüllt. In der Marksubstanz die Epithelveränderungen geringer. Die Knäuel gut erhalten.

Hoden. Zum großen Teil in eine Bindegewebsmasse umgewandelt, die teils sklerosiertes, teils areoläres Fettgewebe enthält und reichlich Blutgefäße mit zum Teil verdickten Wänden führt: meist ziemlich große Venen mit peri- und endophlebitischen Veränderungen, doch fehlt es nicht an endarteritischen Erscheinungen mit Neigung zur Obliteration. An einigen Stellen ist ein kavernöses Aussehen sehr deutlich: lange, platte Gefäßräume und peripher auch eigentliche venöse oder arteriöse Knäuel, vielfach von einer gemeinsamen Kapsel umgeben. Hie und da kleinzellige Infiltration (Abb. 1). An anderen Stellen ist das Hodengewebe besser erhalten: man findet zahlreiche, allerdings veränderte Samenkanälchen. Die Veränderungen weisen ein 2faches Aussehen auf. An einigen Stellen ist die Membrana propria erheblich verdickt und hyalin entartet; sie erscheint von einer schmalen Schicht elastischer Fasern umgeben, und enthält eine Epithelschleife aus länglichen Zellen (Sertolischen Stützzellen). Durch die Epithelschleife wird meist eine enge Höhle begrenzt; manchmal aber ist das Lumen obliteriert. Hie und da sind die Kanälchen länger und stark gewunden; man gewinnt den Eindruck, als ob sie zur Proliferation neigten. Die Zwischenzellen sind zahlreich und gut entwickelt. An anderen Stellen sind die Verhältnisse umgekehrt: die Samenkanälchen zeigen nur unerhebliche Veränderungen, während das Zwischengewebe stark sklerosiert erscheint. Von der Kapsel aus durchsetzen bindegewebige

Septen radienartig das Hodengewebe (Abb. 2). An einigen Stellen sind im Bindegewebe eigentümliche Drüsenschläuche von verschiedenem Typ enthalten: bindegewebigen Zellen sitzen einreihige kubische Epithelien auf; oder es zeigt sich das Bild eines papillären Adenoms mit kürzeren oder längeren verzweigten und vielfach miteinander zusammenhängenden Kanälen; gelegentlich sieht man am Drüsenquerschnitt das Bindegewebe in breiten, konzentrischen Ringen angeordnet. Vielfach vereinigen sich diese atypischen Höhlen an der Peripherie des eigentlichen Hodengewebes und gehen in Samenkanälchen, deren Veränderungen wir oben beschrieben haben, über. Im Nebenhoden sind die Kanälchen teils normal, teils von starker Bindegewebswucherung mit konzentrischen Ringen umgeben. Die Lobuli epididymidis sind vielfach durch ein Bindegewebe geschieden, das teils sklerotisch, teils kleinzellig infiltriert erscheint, und viele Blutgefäße führt, die endo- und periarteritische, resp. phlebitische Prozesse zeigen.

Schilddrüse. Drüsenschläuche normal, von kolloider Substanz ausgefüllt.

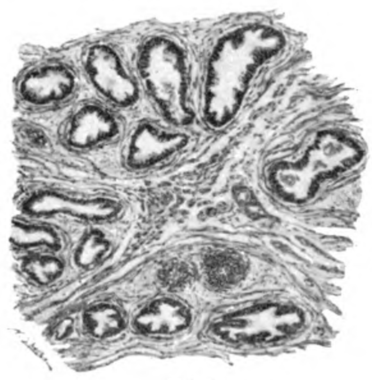


Abb. 2.

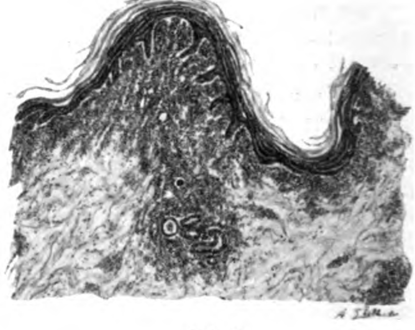


Abb. 3.

Zwischengewebe normal, stellenweise kleine Inseln lymphadenoiden Gewebes. Gefäße unverändert.

An *Bauchspeicheldrüse, Hypophyse, Epiphyse, Nebennieren, Herz,* quergestreifter *Muskulatur* und *Corpora cavernosa* keinerlei Veränderungen. Die *Epithelkörperchen* und evtl. *Thymusreste* waren leider der mikroskopischen Untersuchung nicht zugänglich.

Haut. Ausgesprochene Hyperkeratose: an Stelle der Hornschicht mehrere parallel verlaufende Lamellen, die nicht immer zusammenhängen. Stellenweise mit verhornten Lamellen gefüllte, den sog. Epithelperlen ähnliche Epithelinseln. Das Str. lucidum, stellenweise fehlend, erscheint als eine schmale Zone abgeplatteter, kernloser Zellen. Im Str. granulosum sind die Grenzen zwischen den polygonalen Zellen nicht scharf. Stellenweise Karyolysis. Das Str. mucosum vielfach reduziert, enthält stellenweise gelbbraunes Pigment. Das Korium besteht aus verflochtenem Bindegewebe, mit reichlichen elastischen Fasern und stellenweiser lymphocytärer Infiltration. Spärliche Mastzellen. Papillarkörper stellenweise glatt, atrophisch. Die Schweißdrüsen haben öfters erweiterte Lumina mit verschmälerten Wänden, oder sind klein und zusammengedrückt. Die Talgdrüsen meist sehr klein (Abb. 3).

Daß in dem beschriebenen Falle eine *Ichthyosis vulgaris* vorliegt, steht außer Zweifel; sowohl der klinische als auch der anatomische Befund sind ja absolut charakteristisch.

Die Familienanamnese war volklommen negativ, so daß sich kein Beitrag zur Frage der Vererbungsart ergibt (vgl. *Siemens*, *Ramorino* u. a.). Auch die hereditäre Syphilis, die nach *Thibierge* und *Legrain* manchmal eine Rolle spielt, konnte in meinem Falle mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Am meisten interessiert m. E. das histologische Bild. Daß in seiner Auslegung, wegen des begleitenden tuberkulösen Prozesses besondere Vorsicht geboten ist, gebe ich zu; allerdings ist die Kombination der schweren Ichthyose mit Tuberkulose so ungemein häufig (worauf schon 1873 *I. Neumann* hingewiesen hat), daß mit der Möglichkeit, reine Ichthyosefälle zu sezieren, vielleicht kaum zu rechnen ist.

Die Resultate meiner Untersuchungen an der Haut stimmen wesentlich mit denen anderer Autoren überein. Als eine Eigentümlichkeit ist jedoch die ungewöhnlich ausgebreitete lymphocytäre Infiltration des Corium zu betrachten. Ob dieser Befund etwas mit dem tuberkulösen Prozesse zu tun hat, wage ich nicht zu entscheiden. Wir wissen nämlich, daß sich bei Tuberkulösen verschiedenartige Hautentzündungen finden können, die histologisch nichts Spezifisches darbieten, aber gleichwohl in vielen Fällen (nicht immer: *Radaeli*) auf die Wirkung von Tuberkelbazillen oder Tuberkulotoxinen zurückzuführen sind (*Borst* u. a.). Hauttuberkulide konnte ich *intra vitam* nicht konstatieren und histologisch war eine Hauttuberkulose im eigentlichen Sinne des Wortes nirgends erkennbar; trotzdem könnte es sich um eine Veränderung tuberkulösen Ursprungs handeln, und es sei hier nur an die tuberkulöse Dermatitis chronica atrophicans erinnert, die *C. Ducrey* beschrieben hat.

Von den inneren Organen zeigte die Geschlechtsdrüse wohl die auffallendsten Veränderungen. Interessant ist, daß an einigen Stellen die Samenkanälchen, an anderen die Leydigschen Zellen der Sklerose verfallen waren. Bekanntlich ist die Frage noch nicht gelöst, ob die Zwischenzellen oder die Geschlechtszellen des Hodens das die Entfaltung der Geschlechtsmerkmale bedingende Hormon liefern, die größte innersekretorische Bedeutung besitzen. Die überragende Rolle, die *Steinach*, *Lipschütz* u. a. den Zwischenzellen zuschreiben, wird von anderen Autoren (z. B. *Romeis*)[1]) geleugnet. Auch die Vermutung von *Kyrle*, *Plato* u. a., die die Zwischenzellen als trophisches Organ betrachten, beansprucht Beachtung. Bezüglich aller dieser Fragen läßt in meinem Falle das Verhältnis der Zwischenzellen zu den Geschlechtszellen keine Schlußfolgerungen zu. Auch sei daran erinnert, daß die Tuberkulose manchmal eine Hyperplasie der Zwischenzellen hervorrufen kann (*Pende*).

---

[1]) Literatur bei *Romeis*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19, 20, 21.

Wie ist nun die Adenombildung im Hoden zu erklären? Daß hier eigentliche Tumorbildung vorliegt, scheint mir recht zweifelhaft. Reine Adenome des Hodens sind nach *Kaufmann* äußerst selten (meistens handelt es sich um Adenocystome). Aber auch abgesehen davon, drängt sich der Parallelismus mit dem Geschehen in anderen Organen auf, und ich glaube, daß wir es hier mit einer Adenombildung durch Regeneration zu tun haben, wie sie in der cirrhotischen Leber und Niere vielfach beobachtet wurde. Durch die vorangehende Katabiose im Sinne *Weigerts* (hier Hodensklerose) wird die potentielle Energie der erhaltenen wucherungsfähigen Zellen zu kinetischer angefacht: die cirrhotischen Vorgänge wirken als reizauslösende Momente. Nach *Kretz* läßt eine gewisse individuelle Disposition, die regenerative und kompensatorische Wucherung je nach der verschiedenen Wachstumsenergie der Zellen, in den einzelnen Fällen verschieden hohe Grade erreichen; vielleicht, wie *Silberberg* mit Recht vermutet, wirkt auch das variable ätiologische Moment mit, welches die Cirrhose erzeugt. Mit *Silberberg* glaube ich daher, daß sich formal-genetisch für die Adenombildung in chronisch-entzündlich veränderten Organen eine Erklärung finden läßt, welche die embryonale Keimversprengung im Sinne *Cohnheims* für diese Fälle nicht notwendig erscheinen läßt.

An der Thyreoidea konnte, wie ich schon bemerkt habe, kein nennenswerter Befund erhoben werden, doch schließt dies ja eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion nicht aus.

Nachdem ich die Ergebnisse meiner histologischen Untersuchungen in aller Kürze beschrieben und gedeutet habe, möchte ich gleich bemerken, daß dieselben keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben. Es wäre sehr gewagt, zu behaupten, daß sich in jedem einzelnen Falle von Ichthyosis (auch bei schweren Formen) solche Veränderungen an den inneren Organen nachweisen lassen, wie ich sie in meinem eigenen Falle gefunden habe. Aber ich möchte zu weiterer Forschung in diesem Sinne anregen, um so mehr als die Möglichkeit von Veränderungen an den innersekretorischen Organen im Einklang mit den theoretischen Voraussetzungen steht, die ich am Anfang dieser Abhandlung auseinandergesetzt habe.

Literatur.

Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917, Springer. — *Bizzozero*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **49**, H. 6. 1908. — *Borst*, Patholog. Histologie . Leipzig 1922, Vogel. — *Bosellini*, La dermatologia nei suoi rapporti con la medicina interna. Milano 1921, Soc. Editr. Libr. — *Brock*, Mediz. Ges. Kiel, 12. V. 1921. — *Dejerine*, Sémiologie des affections du système nerveux. Paris 1914, Masson. — *Ducrey, C.*, 18. Vers. d. Ital. dermatol. Gesellsch., Rom, 15.—17. XII. 1921. — *Ehrmann* und *Fick*, Kompendium der

speziellen Histopathologie der Haut. Wien 1906, Hölder. — *Gassmann*, zit. von Bizzozero. — *Kaufmann*, Lehrb. d. spez. pathol. Anat. 7.—8. Aufl. Berlin-Leipzig, Ver. wiss. Verl., 1922. — *Krogh* und *With*, Ugeskrift f. laeger **85**, 353. 1923. — *Leven*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, H. 1. 1922. — *Lévy-Fränkel* und *Juster*, Presse méd. 1923, Nr. 60. — *Magnus*, Norsk magaz. f. laegevidenskaben **78**, H. 6. 1917. — *Martinotti*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **62**, H. 4/6. 1921. — *Neumann*, I., Handb. d. Dermatol. Wien 1873. — *Parhon* und *Dan*, zit. von J. Bauer. — *Pende*, Endocrinologia. Milano 1915, Vallardi. — *Radaeli*, Diagnostica delle malattie cutanee. Milano 1919, Vallardi. — *Ramorino*, 20. Vers. d. Ital. dermatol. Ges., Florenz, 20.—22. XII. 1923.— *Riecke*, Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh., 5. Aufl. Jena 1920, Fischer. — *Riehl*, Wien. Dermatol. Ges.. November 1920. — *Siemens*, Klin. Wochenschr. 1924. Nr. 8. — *Silberberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **232**, 368. 1921. — *Thibierge* et *Legrain*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1921, Nr. 7, 8, 9. — *Unna*, Histopathologie der Haut. 1894. — *Valle*, Giorn. ital. d. malatt. vener. d. pelle **58**, H. 6. 1917. — *Wehenfritz*, Dermatol. Ges. Göttingen, 13. XII. 1923. — *Weidenfeld*, Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15.

(Aus der Dermatologischen Klinik der II. Moskauer Universität. — Direktor: Prof. *G. Mestchersky.*)

Ichthyosis congenita oder Érythrodermie congénitale ichthyosiforme?

Von

Arth. Jordan, Dozent an der Hautklinik, und **W. Schamschin,** Dozent am Pathol. Anatom. Institut.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 30. September 1924.)

In einer früheren Arbeit hat der eine von uns (*Jordan*) über 2 Fälle von Ichthyosis foetalis oder congenita berichtet, von denen der eine den ausgesprochenen Typus einer I. foetalis gravis, der andere mehr den einer I. foetalis larvata oder benigna zeigte. Seitdem sind in der Literatur noch manche Fälle dieser immerhin seltenen Krankheit, jedoch bald als I. foetalis, bald als Erythrodermie congénitale ichthyosiforme veröffentlicht worden. Hieraus geht hervor, daß einerseits das Interesse für diese Krankheit noch nicht geschwunden ist, andererseits daß die einen diesen, die anderen jenen Namen vorziehen. Ein neuer Fall, welcher mit beiden Namen bezeichnet werden könnte und zur Sektion kam, gibt uns Veranlassung, der schon einmal von *Bruhns* angeregten, aber bisher noch unentschiedenen Frage nachzugehen, ob beides nicht ein und dasselbe bedeutet?

10 Tage alter Knabe 6. XI. 1923 in die Klinik aufgenommen. Eltern gesund, nicht blutsverwandt. Das 1. Kind, mit einem Ausschlag geboren, starb nach 5 Wochen. Das 2. (unser Pat.) ad terminum, gleichfalls mit einem Ausschlag geboren. Status: Gewicht des Neugeborenen 7 russische Pfund. Die Haut des gesamten Körpers, des Gesichts und der Extremitäten, mit besonderer Bevorzugung der Gelenkbeugen, gerötet, mit festhaftenden, teils kleienförmigen, teils größeren Schuppen bedeckt. An den Gelenken steht die Haut gefältelt. Auf dem Kinn und hie und da auf dem Körper Pusteln. Die Lider gerötet und geschwollen. Starke Seborrhöe der Kopfhaut. Kopfhaare spärlich. Nägel normal. Innere Organe ohne Befund. Zunge und Gaumen weiß belegt. Temp. morgens 36,6°, abends 37,5°. *Krankheitsverlauf:* Die Pusteln und Borken, besonders auf dem Kinn, werden zahlreicher. 13. XI. Panaritium am l. Daumennagel, 15. XI. Absceß in der Perinealgegend. Temp. 38°. 17. XI. Exitus. *Sektionsbefund:* Schlechter Ernährungszustand, Haut verdickt, teils mit Schwarten, teils mit festhaftenden Hautschildchen bedeckt, die mit den darunterliegenden Geweben

fest verwachsen sind. Die Hautverdickung an den oberen Extremitäten und auf der Brust nur angedeutet, an den unteren Extremitäten und besonders den Fußsohlen stark ausgeprägt. An verschiedenen Stellen Knötchen mit Eiterköpfchen, zum Teil konfluiert. Haare und Nägel zeigen keine Abweichungen von der Norm. *Innere Organe.* Beide Lungen ödematös und zeigen katarrhalische Herde. Herz normal. Eitrige Infiltration des Beckengewebes. Peritoneum nicht verändert. Milz hyperämisch; Nieren, Leber, Magen- und Darmtraktus ohne besondere Veränderungen, ebenso das Zentralnervensystem. Die endokrinen Drüsen weisen, abgesehen von einer gewissen Verdickung und Hyperämie der medullären Schicht der Nebennieren, makroskopisch keine Abweichungen von der Norm auf.

A. Histologischer Befund einer weniger stark affizierten Hautpartie.

Das *Str. corneum* mehr weniger verdickt, Zellkerne teils rund, teils oval, teils ganz flach. Stellenweise entbehren die Zellen der Kerne und sind vollkommen verhornt. An manchen Stellen haben sich um die Kerne Hohlräume gebildet.

Das *Str. granulosum* im allgemeinen schwach entwickelt. Oft geht die Hornschicht direkt in das Rete Malpighii über. An anderen Stellen verliert sich die, sowieso feine Schicht des Str. granulosum zwischen den stark verdickten und mächtig gewucherten verhornten Zellen.

Das *Rete Malpighii* ist an den Stellen mit stark ausgeprägter Hyperkeratose sehr verdünnt; die einzelnen Zellen sind zusammengedrückt, von gestreckter Form mit länglichem Kern. An anderen Stellen sind die Zellen normal, aber ihr Protoplasma sehr blaß. In geringer Zahl finden sich Zellen mit vakuolisierten Kernen. Die Basalzellenschicht ist nur an den Partien mit weniger zusammengedrücktem R. Malphghii erkennbar, sonst ist die Einteilung in Schichten verwischt.

Das *Str. papillare* fehlt, oder die Papillen sind von atypischer, unförmlicher Gestalt. Im *Corium* Stauung und Blutüberfüllung der Capillaren und kleinen Venen. Fettgewebe reich an Zellen und Kernen. Keine nennenswerte entzündliche Infiltration, das elastische *Gewebe* nicht verändert.

Die Ausführungsgänge der Drüsen, besonders an ihren Mündungen, stark erweitert und mit verhornten Zellmassen angefüllt. An den Schweißdrüsenknäuel keine besonderen Veränderungen.

B. Histologischer Befund einer stark affizierten Hautpartie.

Die Veränderungen des *Str. corneum* sind nicht überall gleichartig. Bald ist die oberste Lage abgeblättert, bald in Form amorpher Massen, zwischen denen sich Häufchen von Bakterien und Körner zerfallener Gewebspartikel finden, aufgelockert. Nur in den tieferen Partien der Hornschicht haben die Zellen ihre Kerne behalten. Das *Str. granulosum* fehlt oder ist sehr schwach ausgesprochen. Das *Rete Malpighii* ist stark verdünnt und abgeflacht, die *Papillen* ganz geschwunden; stellenweise geht die Hornschicht direkt in das Corium über. Die Schweißdrüsenmündungen sind mit verhornten Zellen angefüllt. Die Talgdrüsen sind unentwickelt, die Kanäle der Schweißdrüsen gut entwickelt. Im *Corium* eine Überfüllung der Blutgefäße. Das *Fettgewebe* gut entwickelt und reich an Zellen und Kernen.

Von den histologischen Veränderungen in den *inneren* Organen ist folgendes zu sagen: Blutüberfüllung in der medullären Schicht der *Nebennieren.* Rindenschicht unverändert. *Hypophysis* keine Veränderungen. In der *Thyreoidea* reichliche Menge mit kolloidem Inhalt erfüllter Bläschen, wie bei einer Kolloidstruma. *Parathyreoidea* außer Blutstauung unverändert. Auch in den übrigen Organen, besonders in *Leber* und *Milz* fällt die starke Erweiterung der Capillaren und Venen auf. Der *Herzmuskel,* der *Darm,* der *Hoden* und N e b e n h o d e n normal.

Kurz zusammengefaßt haben wir es mit dem 2. Kinde eines anscheinend gesunden, nicht miteinander verwandten Ehepaares zu tun, welches vom Vorkommen einer Ichthyosis bei den Vorfahren nichts weiß. Das 1. Kind dieses Ehepaares ist mit einem Ausschlage geboren worden und in der 5. Lebenswoche gestorben. Das von uns beobachtete 2. Kind, ein Knabe, wurde mit einem Ausschlag geboren, der in universeller Rötung und Schuppung, mit besonderer Beteiligung des Gesichts und der Gelenkbeugen und vereinzelten Partien im Gesicht

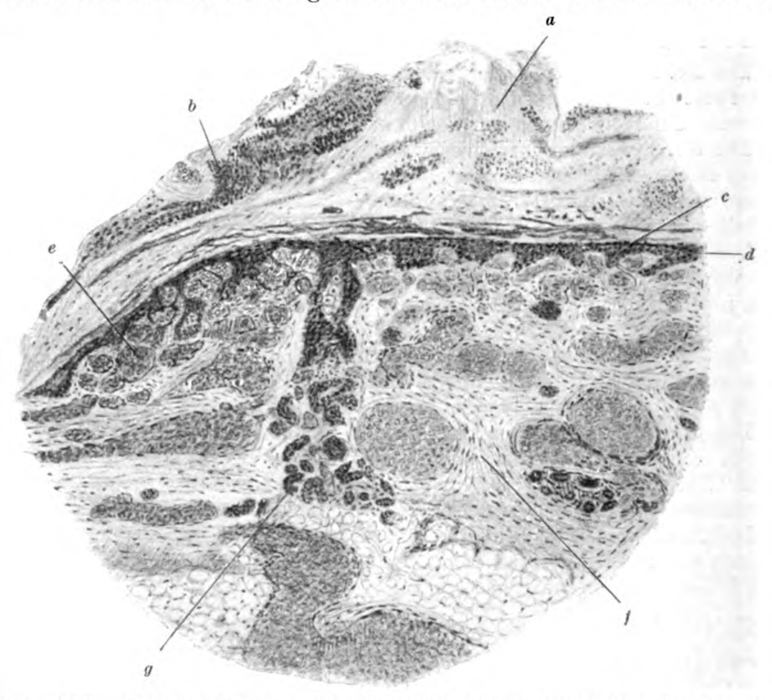


Abb. 1. *Erklärung zu dem Präparat, welches einer stark affizierten Hauspartie entstammte.* Zeiss. Kompensat. Okular N 2, Achromat. System B B. Vergrößerung ca. 100 mal. *a* Stratum corneum stark verdickt mit *b* Anhäufungen von Leukocyten und Häufchen von Bakterien in den Zwischenräumen zwischen den verhornten Zellen; *c* Str. granulosum kaum sichtbar; *d* Rete Malpighii stark abgeflacht; *e* Papillarkörper mit stark erweiterten Capillaren; *f* Cutis mit erweiterten Gefäßen; *g* Schweißdrüsen.

und Körper besteht. Seborrhöe der Kopfhaut; normale Entwicklung der Haare und Nägel. Am 21. Lebenstage starb der Säugling an den Folgen eines Abscesses in der Glutäalgegend und, wie die Sektion ergab, an einer katarrhalischen Lungenentzündung. An den übrigen inneren Organen wurden weder makro- noch mikroskopisch besondere Veränderungen gefunden, abgesehen von gewissen Veränderungen der *Thyreoidea* in Form von Bläschen, die mit kolloidem Inhalt angefüllt waren und denjenigen bei einer Kolloidstruma ähnelten.

Die histologischen Veränderungen der Haut bestanden: in Verdickung der Hornschicht mit teils vorhandenen, teils verlorengegangenen Kernen der verhornten Zellen und stellenweise zwischen den abgeblätterten Hornschichtlagen eingelagerten Häufchen von Bakterien und zerfallenen Gewebspartikeln, in Schwund des Str. granulosum, Verdünnung, bis zu völligem Schwund des Rete Malpighii und der Papillen; in Überfüllung der Capillaren und Venen des Coriums; in spärlichen und schlecht entwickelten Talgdrüsen bei reichlich vorhandenen, aber an den Mündungen der Ausführungsgänge mit verhornten Massen angefüllten Schweißdrüsen.

Ehe wir die zu Beginn dieser Arbeit gestellte Frage entscheiden, ob wir es in unserem Falle mit einer Ichthyosis congenita larvata oder mit einer Erythrodermie congénitale ichthyosiforme zu tun haben, müssen wir uns zunächst darüber klar werden, was unter diesen Bezeichnungen zu verstehen ist. Wir übergehen die ältere Literatur, die in den Arbeiten von *Gaßmann* und *Jordan* eingehend berücksichtigt erscheint, und wenden uns gleich den 2 wichtigsten Arbeiten über dieses Thema von *Riecke* und *Brocq* zu.

Riecke unterscheidet 3 Gruppen: 1. Die Ichthyosis *καὶ ἐξοχήν*, 2. die Ichthyosis congenita larvata, 3. die Ichthyosis congenita tarda.

Wenige Jahre später erschien die *Brocq*sche Arbeit, in welcher der Autor unterscheidet: 1. Eine Ichthyose foetale grave (Kératome diffus malin congénital), welche der Ichthyosis congenita *καὶ ἐξοχήν* genau entspricht, und 2. seine Erythrodermie congénitale ichthyosiforme avec hyperépidermotrophie.

Riecke stützt sich auf 27 Fälle seiner 1. Gruppe, 15 seiner 2. und 12 seiner 3. Gruppe, insgesamt auf 54 Fälle; *Brocq* auf 16 Fälle seiner Erythrodermie congénitale ichthyosiforme, teils eigener Beobachtung, teils aus der Literatur.

Seit diesen beiden Statistiken sind in der Literatur nahe an 60 weiterer Fälle beschrieben worden, von denen 17 zur Ichthyosis gravis, 12 zur Ichthyosis larvata oder benigna, 23 zur Erythrodermie congénitale ichthyosiforme zu rechnen, 6 als zweifelhafte Fälle anzusehen sind. In Kürze sei aller dieser Fälle gedacht:

a) Fälle von Ichthyosis foetalis oder congenita gravis.

1. *Haus* im Jahre 1902 ein Knabe, der nach 28 St. starb.
2. *Haus* im Jahre 1902 ein Knabe, der nach 8 Tagen starb.
3. *Neumann* im Jahre 1903 ein Kind, welches nach 53 St. starb.
4. *Steiner* im Jahre 1905. Das Kind starb nach wenigen St.
5. *Humbert* im Jahre 1907. Nähere Angaben fehlen.
6. u. 7. *Huebschmann* im Jahre 1909. Sektionsbefund von 2 Fällen.
8. *Juan de Azua* im Jahre 1909. Das weibl. Kind starb nach 10 St.
9. *Martinotti* im Jahre 1910. Näheres uns unbekannt.
10. *Meyenberg* im Jahre 1912. Näheres uns unbekannt.
11. *McAuslin James*, im Jahre 1921. Näheres uns unbekannt.
12. *Thomson, M. S.* und *C. P. G. Wackeley* im Jahre 1921. Beide Kinder starben nach 8 St.
13. *Heidler* im Jahre 1922. Das Mädchen starb nach 34 St.
14. *Jordan* im Jahre 1922. weibl. Foetus starb nach wenigen Atemzügen.
15. *Lange* und *Schippers* im Jahre 1922. Das Kind starb nach 4 Tagen.

16. *Frühinsholz, Spillmann* und *Michon* im Jahre 1923. Das Kind starb nach 3 Tagen.

17. *Stoltenberg* im Jahre 1923. Sektionsbericht.

b) *Fälle von Ichthyosis congenita larvata.*

Manche dieser Fälle sind von den Autoren nur mit dem Namen Ichthyosis foetalis beschrieben, von uns mit dem Zusatz larvata versehen worden, weil die Kinder am Leben blieben:

1. *Steiner* im Jahre 1905. Kind von $1^1/_2$ Jahren.
2. *Brandweiner* im Jahre 1906. 5jähriger Knabe.
3. u. 4. *Mucha* im Jahre 1908. 2 Geschwister von 2 und 4 Jahren.
5. *Bruhns* im Jahre 1912. 3jähriges Mädchen, welches von ihm nochmals, nach 10 Jahren, am 22. XI. 1921, vorgestellt worden ist.
6. *Frederik S. Burns* im Jahre 1915. 16jähriger Knabe, taub, blind, erkrankte im 1. Lebensjahr an Keratodermia congenit., auch Ichthyosis genannt.
7. *Pulvermacher* im Jahre 1919. 13jähriger Knabe, erkrankte im 2. Lebensjahr.
8. *Thibierge* u. *Legrain* im Jahre 1921. 13. I. Krankendemonstration.
9. *Foggie, W. E.*, im Jahre 1922. 14jähr. Mädchen.
10. *Jordan* im Jahre 1922. 1jähr. Mädchen.
11. *Riecke* im Jahre 1923. 38jähr. ledige Patientin.
12. *Sondermann* im Jahre 1923. 13jähr. Mädchen.

c) *Fälle von Erythrodermie congénitale ichthyosiforme.*

1. *Terebinsky* im Jahre 1909. 31. I. Demonstration eines 17jähr. Bauers. In der Diskussion finden *W. Iwanow* und *Obraszow*, daß der Fall an Dermatitis herpetiformis erinnere.
2. *Terebinsky* im Jahre 1909. 21. III./9. IV.: Dem. eines 5jähr. Knaben, der im 18. Lebensmonat erkrankt war.
3. *Nicolas* und *Jambon* im Jahre 1909. 6jähr. Knabe.
4. *Nicolas* und *Jambon* im Jahre 1909. 7jähr. Knabe, bei dem sich auch Papeln fanden.
5. *Brocq* und *Fernet* im Jahre 1909. 6. V.: Demonstration.
6. *Galewsky* im Jahre 1912. Ein Dienstmädchen.
7. *Galewsky* im Jahre 1912. Ein 16jähr. Mädchen.
8. *Galewsky* im Jahre 1912. Ein Herr.
9. u. 10. *Nicolas* und *Moulot* im Jahre 1912. 2 Brüder.
11. *W. Herbert Brown* im Jahre 1917. 31jähr. Mann.
12. *Hoffmann* im Jahre 1919. 11. XI.: Demonstration eines 9wöchigen Kindes.
13. *Werther* im Jahre 1920. 5. XII.: Demonstration eines 16jähr., seit dem 3. Lebensjahr kranken Mädchens.
14. *Rille* im Jahre 1921. 20. III.: Demonstration einer 27jähr. Näherin.
15. *Rille* im Jahre 1921. 20. III.: Demonstration eines 13jähr. Mädchens.
16. *Rille* im Jahre 1921. 20. III.: Demonstration eines 6jähr. Knaben.
17. *Nicolas, Gaté* und *Pillon* im Jahre 1921. Ein im 1. Lebensmonat erkrankter Fall.
18. *Frei* im Jahre 1922. 8. VII.: Demonstration eines 16jähr., seit Geburt kranken Mädchens.
19. *Parounagian* im Jahre 1922. 43jähr. Mann.
20. *Zeisler* im Jahre 1922. 2jähr. Kind, krank seit der Geburt.
21. *Archibald* im Jahre 1923. 3jähr., arabisches Mädchen, krank seit der Geburt.
22. *Siemens* im Jahre 1923. 25. VI.: Demonstration eines 6wöchigen Knaben.
23. *Bockholt* im Jahre 1924. 16jähr., erst im 9. Lebensjahr erkrankter Patient

d) Zweifelhafte Fälle.

1. *Scherber* stellte am 7. III. 1906 in der Wien. dermatol. Ges. ein 5 Tage altes Kind mit Ichthyosis congenita vor. In der Aussprache hält *Riehl* den Fall für Seborrhoea oleosa, *Weidenfeld* für Reizung der kindlichen Haut.

2. *v. Zumbusch.* Ein atypischer Fall von Ichthyosis congenita, bei dem der Prozeß nicht universell war, sondern große Körperpartien freiließ.

3. *Schonnefelds* Fall vom Jahre 1909 betrifft eine 40jähr. Patientin mit angeborener, braunroter bis kupferroter Verfärbung der Kopfhaut und der Hände. Erst im 40. Lebensjahr entwickelte sich starke Seborrhöe und ein tylotisches Ekzem der Hände.

4. Im *Adamson*schen Fall vom Jahre 1910 handelt es sich um ein 13jähr. Mädchen mit diffuser Ichthyosis, welche an eine Erythrodermie congénitale Ichthyosiforme erinnerte.

5. *Brocq, Fernet* und *Desaux* demonstrierten am 6. XI. 1913 eine 17jähr. Patientin unter der Diagnose Erythrodermie congénitale ichthyosiforme, bei der sich eine Keratodermia symmetrica palmarum et plantarum und Purpura fand.

6. *Willy Cohn* beschreibt im Jahre 1914 einen Fall von Ichthyosis bei einem 3jähr. Mädchen an den Stellen, wo die Ichthyosis sonst nicht vorkommt, verbunden mit Keratoma palmarum et plantarum. Die Krankheit besteht bei Mutter, Groß- und Urgroßmutter.

Aus der Betrachtung dieser stattlichen Zahl von Fällen geht hervor, daß nur die Ichthyosis foetalis gravis (Keratoma malignum) durch die Lebensunfähigkeit der Föten und die überaus charakteristischen Hornplatten, Einrisse und Mißbildungen fest umschrieben und allgemein anerkannt ist. Zu ihr kann unser Fall nicht gerechnet werden, trotzdem das Kind sich wenig lebensfähig erwies, da es nicht an der Ichthyosis, sondern an einer Infektion mit Strepto- und Staphylokokken und nachfolgender katarrhalischer Pneumonie zugrunde ging. Die Hautveränderungen waren nicht so schwerer Natur, daß sie eine Lebensunfähigkeit bedingen mußten. Viel schwieriger ist die Frage zu entscheiden, ob man unseren Fall als Ichthyosis congenita larvata oder Erythrodermie congénitale ichthyosiforme auffassen soll. Das Vorhandensein des Symptoms der Röte, welches von den Autoren bei den Fällen von Ichthyosis congenita nicht erwähnt, bei der Erythrodermie aber besonders hervorgehoben wird, zwingt uns, eine Erythrodermie congénitale ichthyosiforme zu diagnostizieren und zwar, da bei dem Kinde auch Pusteln beobachtet wurden, die bullöse Form. Ist diese Röte aber wirklich von solcher Bedeutung, daß *Brocq* ein Recht hatte, diese Form abzutrennen? *Thibierge, Méneau, Bruhns, Selenew* u. a. verneinen dies, und in der Tat, wenn auch die Röte bei der Ichthyosis vermißt wird (was *Selenew* leugnet), so kommen doch alle übrigen Symptome: Schuppung, Betroffensein der Gelenkbeugen, Seborrhea capitis, Lebensfähigkeit, beiden Krankheiten zu. Das schnelle Wachstum der Haare und Nägel wird als Charakteristikum der Erythrodermie nicht allgemein gelten gelassen, und auch die Bläschenbildung kann fehlen.

Wie steht es mit dem histologischen Befund? Bietet dieser vielleicht sichere Unterscheidungsmomente? Über die Ichthyosis foetalis larvata und die Erythrodermie congénitale ichthyosiforme liegen nur wenige Untersuchungen vor.

Bei der ersteren fand beispielsweise *Bruhns* starke Verdickung der Hornschicht, normales Rete Malpighii, guterhaltene Keratohyalinschicht, uncharakteristische Zellinfiltrationen im Papillarkörper, Talg- und Schweißdrüsen in normaler Zahl und ohne Veränderung, *Jordan* gleichfalls starke Verdickung der Hornschicht, aber daneben atypische Wucherung des R. Malpighii, Verschmälerung der Papillen, rundzellige Infiltration im Corium, große Anzahl von Schweißdrüsen und Haaren nebst ihren Talgdrüsen.

Es bestanden somit in diesen beiden Fällen von Ichthyosis larvata gewisse Unterschiede. Zum Vergleich hören wir 3 Stimmen über die Erythrodermie congénitale ichthyosiforme.

Terebinsky spricht von starker Verdickung der Hornschicht und auch des R. Malpighii, von Verschmächtigung der Papillen und von Vakuolenbildung in der Hornschicht. Das Str. lucidum präsentierte sich in seinem Falle als eine schmale Linie, das Str. granulosum in 2—3 Reihen. Vermehrung der Zellen des Papillarkörpers und der Cutis, besonders in den perivasculären Räumen. Schweißdrüsen normal, Talgdrüsen und Haarfollikel atrophisch. *Galewsky* erwähnt Verdickung der Hornschicht, Verschmälerung der Epidermis, Abflachen des Papillarkörpers. Starke Vermehrung des Capillarnetzes im Corium. Von den Drüsen sagt er nichts aus. Als besonders charakteristisch nennt *Galewsky*, nach Ansicht von *Rasch*, eine Verdünnung der Epidermis mit Gefäßvermehrung im Corium.

Also auch hier gewisse Variationen, so daß es nicht erstaunlich ist, daß unser Fall, wie aus dem beschriebenen histologischen Bilde hervorgeht, teils dem *Terebinsky*schen Fall, teils denjenigen von *Galewsky* und *Rasch* ähnelt, andererseits sich aber auch wieder unterscheidet.

Besonders gilt letzteres hinsichtlich des Verhaltens des Str. granulosum. In unserem Falle war dasselbe geschwunden, bei *Terebinsky* vermehrt, und gerade hierin sieht der Autor unter Bezugnahme auf *Darier* ein wichtiges Unterscheidungsmoment gegenüber der Ichthyosis.

Schourp fand in seinem Falle von Ichthyosis hystrix die Keratohyalinschicht spärlich. *Brandweiner* vermißte sie in seinem Fall von Ichthyosis congenita larvata gänzlich, aber auch *Bockholt* fand sie in seinem, als Erythrodermie ichthyosiforme gedeuteten Falle unterentwickelt, an manchen Stellen kaum angedeutet.

Kurz, weder das klinische Bild noch der histologische Befund liefern zwingende Gründe zur Abtrennung der Erythrodermie congénitale ichthyosiforme von der Ichthyosis congenita. Wohl ist aber zuzugeben, daß eine derartige Abtrennung bequem und daher auch empfehlenswert wäre. Wir müßten nur dann konsequent die Fälle von Schuppenbildung *ohne Röte* Ichthyosis, diejenigen *mit Röte* Erythrodermie ichthyosiforme nennen. Das Beiwort congenita, besser als foetalis, müßten wir hinzufügen, wenn die Krankheit, zum Unterschiede von der Ichthyosis vulgaris, gleich bei der Geburt oder bald nach derselben auftrat und besonders die Gelenkbeugen betrifft. Als

eine gewisse Abart wären diejenigen Fälle anzusehen, wo die Veränderungen der Haut zwar erst längere Zeit nach der Geburt auftraten, aber die Gelenkbeugen besonders stark affiziert waren (wie z. B. in den Fällen von *Pulvermacher*, *Terebinsky* [2. Beobachtung, *Werther* und *Bockholt*). Diese müßten als Ichthyosis congenita tarda bzw. als Erythrodermie congénitale ichthyosiforme tardive bezeichnet werden. Wir hätten demnach zu unterscheiden einerseits nach *Riecke*:

1. eine Ichthyosis congenita gravis,
2. eine Ichthyosis congenita benigna und
3. eine Ichthyosis congenita tarda;

und andererseits mit *Brocq*:

4. eine Erythrodermie congénitale ichthyosiforme und
5. eine Erythrodermie congénitale ichthyosiforme tardive.

Als weder zu der einen noch zu der anderen Gruppe gehörig anzusehen sind die oben als „zweifelhaft" vorgerechneten 6 Fälle.

Hinsichtlich der Ätiologie hat auch unser Fall, trotzdem er zur Sektion kam, nicht viel gebracht. Abgesehen von den Veränderungen in der Thyreoidea, welche denen einer Struma glichen und somit auf eine Unterfunktion dieser Drüse hindeuten könnten, fand sich nichts Besonderes. Ähnliches berichten freilich auch *Thomson* und *Wakeley*.

Auf die interessante Frage, ob die Ichthyosis congenita und die Erythrodermie congénitale ichthyosiforme von der Ichthyosis vulgaris abzutrennen sind oder beide derselben nahestehen, gehen wir hier nicht weiter ein, nachdem der eine von uns sich bereits in einer früheren Arbeit der Ansicht jener angeschlossen hat, welche beide Krankheiten für zusammengehörig halten.

Literatur.

Archibald, Journ. of trop. med. a. hyg. **26**, 180. 1923. — *Auslin, McJames*, Brit. med. journ. 1921, Nr. 3135. — *Bockholt*, Dtsch. med. Wochenschr. **78**, 449. 1924. — *Brocq, Fernet* und *Desaux*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphil. 6. XI. 1913. — *Brown W. Herbert*, Brit. journ. of dermatol. 1917. Oct. — *Cohn, Willy*, Dermatol. Zentralbl. **17**, Nr. 8. 1914. — *Darier*, Précis de Dermatologie 1923, S. 237. — *Foggie*, Edinburgh med. journ. **29**, Nr. 5. 1922. — *Frederik S. Burns*, The journ. of cut. diseases incl. Syphilis 1915. April. — *Frei*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 219. 1921. — *Frühinsholz, Spillmann* und *Michon*, Réunion Dermatologique de Nancy 1923. 12. V. — *Galewsky*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 373. 1912. — *Heidler*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Jg. 46, Nr. 3. — *Hoffmann*, Berlin. dermatol. Ges. 11. XI. 1919. — *Humbert*, These de Genéve 1906, Nr. 103. — *Huebschmann*, Arbeiten aus dem Gebiet der pathol. Anatomie **6**, Nr. 2. 1909. — *Jordan*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 585. 1922 (daselbst weitere Literatur). — *Juan de Azua*, Actas dermo-sifiliogr. 1909, Jg. 1, Nr. 2. — *Lange* und *Schippers*, Americ. journ. of dis. of childr. **24**, 186. 1922. — *Martinotti*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1911, Nr. 1. — *Meyenberg*, Inaug.-Diss.

Berlin 1912. — *Neumann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **61**, 163. 1902. — *Nicolas* und *Jambon*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1909, Nr. 8/9. — *Nicolas*, *Gaté* und *Pillon*, Lyon méd. **130**, Nr. 13. 1921. — *Parounagian*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, Nr. 2. 1923. — *Pulvermacher*, Berlin. dermatol. Ges. 1919. 8. IV. — *Rille*, 87. Vers. dtsch. Naturforscher u. Ärzte 1922. 22. IX. — *Selenew*, Russische Zeitschr. f. Haut- u. verw. Krankh. **21**, 479. 1911. — *Scherber*, Wien. dermatol. Ges. 7. III. 1906. — *Schonnefeld*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **98**, 101. 1909. — *Siemens*, Münch. dermatol. Ges. 25. VI. 1923. — *Sondermann*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **70**, Nr. 1/2. 1923. — *Stoltenberg*, Med. rev. 1923, Jg. 40, Nr. 1/2. — *Terebinsky*, Praktitscheski Wratsch 1909, Jg. 8, Nr. 38/40. — *Thibierge* und *Legrain*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphil. 13. I. 1921. — *Thomson* und *Wakeley*, Journ. of obstetr. a. gynecol. of the Brit. Empire **28**, Nr. 2. 1921. — *Werther*, 1. Tagung mitteldeutscher Dermatologen 5. XII. 1920. — *Zeisler*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, Nr. 2. 1922. —

Anmerkung bei der Korrektur. Die Mutter des beschriebenen Falles stellte uns vor wenigen Tagen ihr drittes, vor 3 Wochen geborenes Kind vor, welches völlig gesund und ohne die geringsten Zeichen von I. congenita ist. Sie hat während der ganzen Gravidität periodisch Thyreoidin gebraucht.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Naevusnatur.

Von
Hans Vörner, Leipzig.

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Durch seine zwillings-pathologischen Arbeiten hat *Siemens* den Nachweis geführt, daß entgegen den bisherigen Theorien die Naevi nichts mit Erbanlagen zu tun haben. Die mir schon durch die einfache Familienbeobachtung bekannte Nichterblichkeit der Naevi bedeutet ein differentialdiagnostisches Symptom; *S.* unterscheidet die ursprünglich als Muttermäler bezeichneten und heute noch im Mittelpunkte des Naevusbegriffes stehenden Bildungen streng von allen erblichen Leiden, die im Laufe der Zeit als Naevi angesprochen wurden. Er selbst hebt ferner hervor, daß die Naevi noch völlig unbekannter Ätiologie, da sie nach dem Stande unserer jetzigen Kenntnisse nicht erklärbar, uhd daß sie bei ihrer großen anatomischen Unterschiedlichkeit kaum auf eine einheitliche Ursache zurückführbar sind.

Allerdings ist zu erinnern, daß bei Erkrankungen mit bekannter Ätiologie anatomische Unterschiede ihrer krankhaften Veränderungen nicht weiter ins Gewicht fallen. Andererseits lassen klinische und histologische Gemeinsamkeiten innere Zusammenhänge erschließen, auch wenn man die Ursache nicht kennt.

Das Experiment von *Zieler*, der unter einer Bestrahlung einen Naevus pigmentosus et cellulosus entstehen sah, dürfte wohl dahin zu deuten sein, daß Lichtreize unter anderen bei einem geeigneten Menschen den Mechanismus der Naevusbildung auslösen können; es ist aber nicht imstande, den Vorgang selbst zu erklären.

Die echten Naevi sind entweder reine oder kombinierte Formen. Sie selbst unterscheidet man zur Zeit ausschließlich vom Standpunkte der beschreibenden Naturkunde und erhält auf diese Weise jene zahlreiche Nomenklatur, die vielleicht noch nicht einmal abgeschlossen ist.

Die Naevi lassen sich aber noch nach anderen Merkmalen beurteilen. Sie besitzen gewisse Eigenschaften, die einer Anzahl gemeinsam sind, so daß es aus diesem Grunde möglich ist, eine Einteilung der Naevi in 3 Gruppen zu erhalten.

Unter den reinen Naevusformen ist es zunächst die erste Gruppe. Sie zeichnet sich aus durch ein normales Zellbild. Zu ihr gehören der Naevus

pigmentosus und der Naevus depigmentosus, weiter der Naevus anaemicus und der Naevus hyperämicus; einerseits Überschuß oder Mangel des Hautfarbstoffes und andererseits Verminderung oder Vermehrung der Blutfülle. Es handelt sich um ein Plus oder Minus natürlicher Zustände der Haut, das nur durch den an Ort bestehenden Unterschied zur Umgebung auffällt.

Bei den Naevis, welche der 2. Gruppe angehören, hat man es entweder mit einer stärkeren Entwicklung von Hautschichten oder mit einer Größenzunahme der in der Haut vorkommenden besonderen Gebilde zu tun. Als Gegenstück dieser hypertrophischen Naevi kommen stabile durch keine besondere Ursache bedingte atrophische Naevi in Betracht.

Die Regelung des Gefäßtonus beruht auf Kontraktion und Dilatation, der Pigmentgehalt auf Farbstoffbeschaffung und -Beseitigung sowie der Trophismus der Haut auf Stoffzufuhr und -Beschränkung. Der Antrieb erfolgt intraogan (autochthon) oder extraorgan (sympathisch). Im anatomischen Sinne gleichwertige Veränderungen, wie diese Naevi, werden sowohl durch lokale Prozesse der Haut ohne nervöse Beteiligung als auch durch fernwirkende Erkrankungen oder Verletzungen hautversorgender Nerven rein symptomatisch hervorgebracht. Die auf innervatorischen Wege geschaffenen Veränderungen kann die Haut selbsttätig ausgleichen, während lokale Veränderungen erst nach dem Verschwinden des schädlichen Einflusses durch die Wiederkehr des normalen Hautzustandes beseitigt werden. Was ich schon früher beim Naevus anaemicus hervorgehoben habe, das schließlich gilt jetzt auch für die Gesamtheit dieser Naevi, die Stabilität ihrer Bildungen bedeutet das Vorliegen einer stabilen Bedingung, die in der Haut liegt.

Die letzte Gruppe umfaßt jene Naevi, bei denen es sich um eine starke Abänderung des normalen Strukturbildes der Haut handelt, indem sich an ungewöhnlicher Stelle vermehrte, mitunter veränderte Gewebselemente zeigen, die ihrem Bau nach normalen Anteilen der Haut entsprechen oder von ihnen abgeleitet werden können. Die Vertreter dieser Gruppe haben den Naevis die Bezeichnung der gutartigen Neubildungen eingebracht, aber sie lassen sich von ihnen bei typischem Verhalten klinisch und histologisch sicher unterscheiden. Den Naevis fehlt jede reizende, verdrängende oder gar zerstörende Eigenschaft, so daß die nicht naevösen Teile der Haut erhalten bleiben. Auch wenn sich die Naevi noch so sehr in ihrer Struktur vom ursprünglichen entfernen, es fehlen ihnen die Merkmale echter Wucherung und wirklicher Entartung. Andererseits werden die Naevi in gleicher Weise wie jeder andere normale Bestandteil der Haut von ihr erhalten, sie fügen sich, genau wie die beiden ersten Gruppen, organisch in den Betrieb der Haut. Wenn man das Wesentliche der 3. Gruppe scharf hervorheben will, so ist es als Verschiebung des geweblichen Gleichgewichtes zu bezeichnen.

Naevi sind ätiologisch keine Neubildungen. Die Möglichkeit, daß sich solche von ihnen wie von der übrigen Haut entwickeln, spricht nur für Beziehungen zwischen letzteren. Die Bezeichnung als gutartige Neubildungen bedeutet eine Trennung der Naevusformen, die nur auf anatomische Ähnlichkeiten gestützt, unberechtigt ist (ätiologisch).

Blutfülle, Färbung und Trophismus der Haut sind jeweils der Ausgleich von 2 sich gegensätzlich verhaltenden Mechanismen, während die Kräfte, welche das Strukturbild der Haut im normalen Gleichgewicht erhalten, nicht ohne weiteres bestimmbar sind. Naevi sind ferner keine Atavismen (Fehlbildungen an den für niedere Tiere wichtigen Organdurchtritts- und Organansatzstellen, Restbildungen usw.), aber sie haben mitunter nachweisbare Beziehungen zur Lokalisation derselben.

Erstens finden sich Naevi auf Stellen, auf denen sonst Atavismen vorkommen. Das war schon *Virchow* bekannt, indem er das Vorkommen von Naevi erwähnt, welche dem Zuge der Kopf-, Hals- und Stammfissuren folgen. An Spaltbildungen in Form epidermisüberdeckter Einsenkungen als Reste von Organansatzstellen (Flossen) und an mit Schleimhaut ausgekleideten Fisteln als Resten von Atmungsanlagen finden sich keine Naevi, beobachtet man aber Naevi an Stelle dieser atavistischen Bildungen, dann ist von diesen selbst nichts zu bemerken. Ferner kommen Naevi an der Stelle des nicht entwickelten Mongolenfleckes vor, Rest der Affenhaut in Gestalt von Cutischromatoblasten. Zu den Atavismen rechne ich das Keratoma palmare et plantare, Tatzenrest. In einer behafteten Familie sah ich bei einem nicht befallenen Mitgliede einen Naevus papillaris der Fußsohle. Naevus kommt weiter vor im Gebiet der nicht entwickelten Cutis verticis gyrata, einer der Kopffaltenbildung der großen Raubtiere entsprechenden Veränderung. Hierbei beobachtet man, daß epitheliale Naevi nicht nur den Platz der Cutis verticis gyrata einnehmen, sondern auch mehr oder weniger genau ihre Gestalt nachahmen, so daß *Fischer* von Naevis sub forma cutis verticis gyratae spricht. Auch am Standort des bekanntesten Atavismus, der akzessorischen Mammilla kommt Naevus vor, freilich leicht zu übersehen. Denn diese zeigt die denkbar größten Abstufungen, makroskopisch zwischen einer gut entwickelten Mamma und einem gerade noch erkennbaren Pigmentfleck, mikroskopisch zwischen einer typischen Papille mit nach abwärtsgehenden zahlreichen Milchgängen und einem umschriebenen Pigmentherd ohne jede besondere Eigenschaft.

Einer meiner Patienten hatte eine überzählige Brustwarze unterhalb der rechten natürlichen, ebenso sein Vater. Auch der 8jährige Knabe des Patienten zeigte an gleicher Stelle eine rundliche, dunkelgefärbte, deutliche Erhabenheit. Histologisch ergab sich, daß Vater und Großvater überzählige Brustwarzen hatten, während der Enkel einen Naevus pigmentosus cellularis aufwies.

Zweitens kommen Naevi an solchen Körperstellen vor, die zwar einen ihrer Art entsprechenden Atavismus nicht mehr entwickeln, aber noch lokalisatorische Bedeutung besitzen. Hierher gehören die Voigtschen Linien, welche den Rändern der embryonalen Hautplatten entsprechen, die Dermatome oder Haarstromgebiete von *Philipson* und *Blaschco* und außerdem die Tierzeichnung, deren Übereinstimmung mit der Ausbreitung mancher Naevi von Meirowski an überzeugenden Beispielen erhärtet wurde. Wenn man aus dem Vorkommen von Naevis an Stelle von Atavismen den Schluß zieht, daß hier ein Einfluß vorhanden sein muß, der die Entwicklung der Naevi begünstigt, so ist die gleiche Möglichkeit für die Voigtschen Linien, die Dermatome und die Gebiete der Tierzeichnung anzunehmen. Denn ihre entwicklungsgeschichtliche Bedeutung ist ähnlich jener der manifesten Atavismen.

Drittens kommen Naevi am Körper vor an Stellen, die keine nachweisbaren Beziehungen zu manifesten oder latenten Atavismen besitzen. Es sind dies vor allem die einzeln auf der Körperoberfläche vorkommenden Naevi. Andererseits bemerkt man auch ein Vorhandensein zahlreicher über den ganzen Körper oder einzelne Teile desselben zerstreuter Naevi, welche an die Lokalisation eines Exanthemes erinnert. Dazu kommt noch gelegentlich ein Auftreten in corymböser Anordnung. Man kann diese Dinge entweder dahindeuten, daß es noch andere Ursachen gibt, die eine ähnliche Wirkung erzielen, oder aber annehmen, daß latenter Atavismus auch diese Lokalisation ermöglichen kann. Denn da *Breslau* bewiesen hat, daß akzessorische Mammillen auch außerhalb ihres Standortes und ohne jede Beziehung zu diesem an beliebigen Stellen der Körperoberfläche vorkommen, so muß der Umfang des latent-atavistischen Einflusses größer sein als er sich aus den bisherigen Kenntnissen über die Atavismen zu ergeben scheint.

Wenn die normale Haut artgemäße Bildung ist, als das Endziel einer fortgesetzten Umwandlung der die tierischen Urformen durchlaufenden Embryonalzellen, so ist Atavismus artwidrige Bildung als Ausdruck der Nichterreichung des Endzieles auf Grund unbekannter Störungen in verschiedenen Entwicklungszeiten, entsprechend der gradweisen Ausbildung seiner Formen. Der latente Atavismus ist wie die normale Haut vollkommen unterdrückter formaler Atavismus, aber während hier die Vollendung störungslos sich entwickelt hat, verhält sich die beeinflußte Haut wesentlich anders.

Neben den Naevis ist es die Änderung der normalen Hautreaktion, Erhöhung oder Herabsetzung derselben gegenüber verschiedenen ätiologischen Prozessen. Hierher gehören die systematisierten Hautkrankheiten und ihr wiederholtes Auftreten an den gleichen Stellen und andererseits Freibleiben von Hautstellen bei allgemeiner oder ausgedehnter Verbreitung der Veränderungen.

Es ist bemerkenswert, daß diese Funktionsänderung sich auch mit den Naevis verbindet. Nach *Kreibich* wirken Reize auf einen Naevus appliziert anders als auf gesunde Stellen. Ferner berichtet *Bettmann*, daß eine verbreitete Sklerodermie auf naevusbesetzte Hautteile nicht überging.

Normalwerden der Haut oder Spätentwicklung eines manifesten Atavismus müßte einen an gleicher Stelle vorher sitzenden Naevus beseitigen.

Über Beobachtungen von vollständigem Verschwinden von Naevis und Wiederherstellung der normalen Hautverhältnisse schreibt *Bettmann*. Eine eigene Beobachtung, die gleichzeitig einen ziemlich seltenen Naevus betrifft, ist die folgende.

Bei einem 25jährigen Patienten bestand, seiner Erinnerung nach immer, eine flache Geschwulst der Hohlhand, $1^1/_2$: 3 cm längsgerichtet im Ulnardrittel, ohne auffällige Besonderheiten in Farbe oder Oberflächengestaltung. Ein von ihr nach Ausschnitt eines kleinen Stückchens gewonnener Schnitt ergab Vergrößerung und Vermehrung von Schweißdrüsen und Gängen, welche tief nach abwärts reichen und offenbar den einzigen Geschwulstanteil bilden. Nicht selten sind cystenartige Erweiterungen; der Belag besteht in einem zweischichtigen Epithel. Das Bindegewebe innerhalb der Geschwulst zeigt überall elastische und kollagene Fasern, ist aber durch eine Einstreuung junger kernhaltiger Bindegewebszellen an sich verringert. Im übrigen fehlen sowohl in der Geschwulst als im angrenzenden gesunden Gewebsteile besondere Veränderungen. Etwa 1 Jahr später war die Erhebung völlig geschwunden und der normale Status wieder. hergestellt, ohne daß dem Patienten dieser Vorgang besonders aufgefallen wäre.

Teilweises Verschwinden von Naevis habe ich in zwei Fällen beobachtet.

Bei einem 5jährigen Knaben bestand ein tumorartiger Naevus vasculosus an der Brust. Später wurde der Naevus blasser, indem sich zwischen dunkelrot durchscheinenden Gefäßen kleine lichte Inseln zeigten, die ganz allmählich an Umfang gewannen. Nach einigen Jahren waren alle sichtbaren Gefäße verschwunden, das Hautniveau wiederhergestellt, die ehemals von dem Naevus vasculosus eingenommene Stelle vertrat jetzt ein Naevus anaemicus.

In einem anderen Falle handelte es sich um einen schwach pigmentierten Naevus papillaris, der auf der linken Halsseite, 5 cm lang und 1 cm breit, von der Mitte des Sternocleidomastoideus horizontal nach vorn zu verlief. Im Laufe von Jahren wurde der Naevus kürzer und schmäler, dafür entstand um ihn eine depigmentierte Zone.

Nicht selten wird die Rückbildung zur normalen Hauteigenschaft bei Gefäßnaevis bemerkt, aber auch das Zurückbleiben narbenartiger Flecke (*Jarisch*). Für die Entstehung dieser Narben fehlt heute noch die Begründung.

Ein 10jähriges Mädchen hatte angeblich seit Geburt Naevi vasculosi in Gestalt mehrerer linsen- bis münzengroßer Herde im Bereiche der linken Stirn und Schläfe. Der am weitesten schläfenwärts gelegene Herd war blaß und eingesunken; der an der Mittellinie der Stirn befindliche rot und erhaben; der eine fühlte sich an wie ein Loch in der Haut, der andere wie ein schwammiger Knoten. Die übrigen zwischenliegenden Herde zeigten kontinuierliche Übergänge zwischen

diesem beiderseitigen Verhalten. Die histologische Untersuchung ergab im medianen roten Herde eine bedeutende Erweiterung der subepithelialen Capillaren, Vermehrung und Vergröberung von Arterien und Venen mit weitem Lumen und dicker Wandung; im lateralen blassen Herde enge Capillaren, Schwund und Rückbildung der großen Gefäße. Das übrige Strukturbild war in den beiden Herden das gleiche: Fehlen der Schweißdrüsen, der Haare, der Muskeln, während von Talgdrüsen spärliche Reste vorhanden waren, und schließlich eine starke Verschmälerung des subcutanen Fettgewebes. Das cutane Bindegewebe enthielt elastische und kollagene Fasern, die von Zügen jüngerer kernhaltiger Zellen durchkreuzt wurden. Die Grenze gegen die normale Haut war scharf.

Nach diesem Befunde konnte es sich in diesem Falle nicht um eine sekundäre Atrophie handeln, sondern um einen Gefäßnaevus, der mit einem atrophischen Naevus kombiniert, diesen durch seine massige Entwicklung vollkommen verdeckte. Durch die Rückbildung des einen wurde der andere makroskopisch erkennbar.

Aber auch die Rückbildung des Naevi, sobald die von ihm besetzte Stelle zur Entwicklung einer atavistischen Bildung schreitet, ist für mich nicht mehr zweifelhaft.

Im Jahre 1909 beobachtete ich eine wohl ausgeprägte Faltenbildung bei einem 30jährigen Manne am Kopfe ungefähr zwischen Kranznaht und Protuberanz einerseits und zwischen den beiden Scheitelbeinhöckern andererseits. Sie bildete Furchen und zwischen ihnen vorspringende Wülste. Sie verliefen unregelmäßig, aber im großen und ganzen in sagittaler Richtung. Der Patient hatte sehr dunkle Haare, durch das Überkreuzen derselben erschienen die Furchen tief dunkel, im Gegensatz hierzu die Wülste auffallend licht. Die Beweglichkeit auf der Unterlage war nicht gestört. Man mußte unbedingt den Fall für echt halten, nur eins fiel auf, die Konsistenz der Wülste war etwas zu derb.

Die histologische Untersuchung stellte Naevus sub forma cutis verticis gyratae fest. Drüsige Massen, mit dem Epithel zusammenhängend, zogen von ihm aus in langen Zügen tief in das Bindegewebe der Kopfhaut. Das letztere war in keiner Weise verändert, hatte vor allem nicht an Menge zugenommen, so daß die Veränderung allein auf Rechnung des Naevus zu setzen war.

Nach etwa 10 Jahren sah ich den Patienten wieder. Das Aussehen des behaarten Kopfes erschien mir nicht wesentlich anders als früher. Nur bei der Palpation fiel mir auf, daß die seinerzeit bemerkte Derbheit verschwunden war, denn die Wülste ließen sich damals ausglätten. Dieses Verhalten veranlaßte mich, eine neue Untersuchung vorzunehmen. Es ergab sich, daß der Naevus nicht mehr vorhanden war, an seine Stelle war Bindegewebe getreten, und die Epidermisgrenze war wiederhergestellt. Diesmal also entsprach der Fall tatsächlich dem Bilde der echten Cutis verticis gyrata.

Diese Beobachtung läßt erstens erkennen, daß Naevus durch die Entwicklung eines manifesten Atavismus verdrängt wird. Die Cutis verticis gyrata eignet sich für eine derartige Beobachtung ganz besonders, weil bei ihr eine Entwicklung in späteren Jahren nicht ungewöhnlich ist. Im vorliegenden Falle ist deutlich erkennbar, daß die Ursache der Beseitigung des Naevus das die atavistische Form bildende Bindegewebe darstellt. Hiernach ist anzunehmen, daß ein Verschwinden eines Naevus mit Wiederherstellung einer normalen Haut entsprechenderweise eine Er-

neuerung der Cutis bedeutet, nur daß hierbei der Vorgang begreiflicherweise nicht so auffällig verläuft, wie bei einem Atavismus; aber vielleicht ist er angedeutet durch die Entwicklung junger Bindegewebszellen.

Andererseits weist diese Beobachtung noch darauf hin, daß Gestaltung und Erhaltung des Hautbildes eine Leistung der Haut selbst ist. Cutis und Anliegergewebe bilden eigene Einheiten vor allem mit den besonderen Gewebsarten. Die einander widerstrebenden Kräfte der cutanen und nicht cutanen Teile erhalten das gewebliche Gleichgewicht. Der Zahl der Gewebsarten und gewissen Veränderungsmöglichkeiten entspricht die Mannigfaltigkeit der anatomischen Bilder der dritten Gruppe.

Schließlich läßt die Beobachtung von der Verdrängung des Naevus die Annahme zu, daß jene Teile, von welchen die Bildung der cutis verticis gyrata ausging, vor diesem Ereignis auch die Veranlassung für die Entstehung des Naevus abgaben. Denn, wie die spätere Entwicklung bewies, mußten die in Betracht kommenden Bindegewebselemente unter dem Einfluß eines latenten Atavismus stehen.

Zusammenfassend kann man demnach über die Natur der Naevi sagen, daß sie Bildungen sind als Ausgleich für bestimmte Betriebsstörungen der Haut. Diese stellen sich als Minderleistungen jener Mechanismen dar, deren gegensätzlich abgestimmte Tätigkeit die Haut im normalen Gleichgewichte erhält. Ihre Ursache ist einmal specifisch (latenter Atavismus).

Artgemäße Entwicklung vollzieht sich unter Überwindung von nicht artgemäßer (atavistischer), reibungslos oder auch nicht. Im letzteren Falle ist die Möglichkeit gegeben zur technischen Bildung jener Schwächen im Organismus der Haut, die früher oder später zu sichtbaren Erscheinungen führen können.

An ihnen haben auch außerdem äußere und innere allgemeine, die Hauttätigkeit belastende Momente anteil (cf. *Zieler*). Diese Ätiologie ist allen Naevis gemeinsam; nicht veranlagt, sondern vom Individium erworben.

Die große Manigfaltigkeit, welche die Morphologie und Anatomie der Naevusformen aufweist, entspricht durchaus den Möglichkeiten, welche durch die Zahl der in Betracht kommenden Störungen, durch ihren Sitz und Umfang, ihre Stärke und Kombination und schließlich durch ihre Einwirkung auf die Zellform gegeben sind.

(Aus der Universitäts-Klinik für Dermatologie und Syphilidologie — Vorstand: Hofr. Prof. *G. Riehl* — und der dermatologischen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien — Vorstand: Prof. *O. Kren* — in Wien.)

Die Paget disease mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese.

Von

L. Arzt und O. Kren.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Bei der Durchsicht der Literatur der letzten Jahre ist unschwer der Eindruck zu gewinnen, daß derzeit den präkarzinomatösen Erkrankungen wieder ein besonderes Augenmerk geschenkt wird. Vielleicht beruht dies teilweise wenigstens auch darauf, daß durch die Aufstellung des Begriffes der Bowenschen Erkrankung in jüngster Zeit gerade dieses Thema aufs neue aufgerollt wurde. Im Zusammenhang damit aber gewinnt auch das Bild der schon im Jahre 1874 umgrenzten Paget disease und ihr Verhältnis zum Morbus Bowen eine erhöhte Bedeutung. Die in dieser Hinsicht heute noch herrschende Unklarheit erhellt aus einer Bemerkung *Zielers* in seinem neuen Lehrbuch, der wir allerdings nicht zustimmen können, daß die histologischen Befunde bei Morbus Bowen „kaum ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber der Pagetschen Krankheit" sind. Für die Beurteilung der ganzen Gruppe der präkarzinomatösen Erkrankungen erschien es daher notwendig, vor allem über den Morbus Paget zu möglichst klaren Vorstellungen zu gelangen. Bei dem Studium der einschlägigen Literatur ergeben sich nun eine Reihe von ungeklärten und offenen Fragen, die ganz besonders wiederum in histologischer Hinsicht einer Beantwortung bedürfen.

In klinischer Beziehung hat schon *Paget* das von ihm beschriebene Krankheitsbild scharf charakterisiert. Aber auch schon im klinischen Bild liegt eine noch ungeklärte, aber bedeutungsvolle Frage, zu der wir schon eingangs Stellung nehmen müssen. Denn, wenn auch *Paget* seine Erkrankung als im Bereiche der Areola der Mamilla auftretend, beschrieb, so tauchten doch in den späteren Jahren Autoren auf, welche dieses enge Lokalisationsgebiet wesentlich erweiterten. So berichtete *Radcliffe Crocker* (1888) über ein ähnliches Krankheitsbild an Penis und Scrotum, wo auch *Pick, Tommasoli, Tarnowsky, Sequeira, Neisser, Pospelow Davis* u. a. es vorgefunden haben. *Dubreuilh* beschreibt es an der Vulva, *Darier* und *Couillaud* am Perineum und Scrotum, *Sheild* an der Bauchwand, *Ravogli*

an der Nase, *Winfield* an der Lippe, *Fordyce* und *Hartzell* an den Glutaei und außerdem *Hartzell* am Vorderarm, *Calcott Fox* und *Macleod* am Nabel, *Neisser*, *Jungmann* und *Pollitzer* in der Achselhöhle. Damit ist wohl die prinzipielle Feststellung der Möglichkeit einer verschiedenartigen Lokalisation der Erkrankung gegeben, und es würde doch als dogmatisches Festhalten bezeichnet werden müssen, wenn einer Erweiterung der Angaben *Pagets* über das Lokalisationsgebiet seiner Erkrankung in Sinne dieser Autoren die Zustimmung versagt würde. Dieser Standpunkt hat auch fast allgemeine Anerkennung gefunden und wir erwähnen von den Klinikern nur *Zieler*, der wohl ebenfalls den Lieblingssitz an der Brustwarze betont, aber auch eine andere Lokalisation, wie Aftergegend, Rücken usw., zugibt. Auch *Darier*, der sich ja mit dieser Krankheit vielfach beschäftigte, ist der gleichen Meinung, die auch von *Jadassohn* anerkannt wird.

Um aber auch von den *pathologischen Anatomen*, die ja gerade zur Pagetschen Erkrankung vielfach und, wie wir glauben. auch erfolgreich Stellung genommen haben, einen zu zitieren, sei nur auf *Kaufmann* verwiesen, der ebenfalls Paget-Erkrankung außerhalb der Mamma erwähnt. Ohne auf die Literatur erschöpfend eingehen zu wollen, kann wohl als Ergebnis eines Einblickes in dieselbe in Übereinstimmung mit den meisten Autoren — Klinikern und Pathologen — die Behauptung aufgestellt werden, daß wohl der Lieblingssitz der Pagetschen Erkrankung die Mamilla vorstellt, daß aber auch *andere Lokalisationsstellen anerkannt werden müssen*. Zur Frage der Lokalisation der Erkrankung mußte deswegen eine prinzipielle Stellung genommen werden, weil gerade wieder die *Pathogenese der Erkrankung*, mit der wir uns ja hauptsächlich beschäftigen wollen, damit in bedeutungsvollem Zusammenhang steht. Denn trotz des relativ scharf umschriebenen Krankheitsbildes wird die Diagnose Paget disease solange eine Vermutungsdiagnose vorstellen, als nicht eine histologische Untersuchung das klinische Bild bestätigt. Über den strukturellen Aufbau aber und ganz besonders über *die Deutung der histologischen Veränderungen* — damit kommen wir zum eigentlichen Thema unserer Arbeit — finden sich die *allerverschiedenstartigen Meinungen* verzeichnet.

Während *Paget* selbst die Hautveränderungen als *Äußerung eines chronischen Reizes mit daran sich anschließendem Drüsenkrebs* anspricht, hält eine Gruppe von Autoren (*Thin, Butlin, Duhring, Depage* und *Wile*) die Affektion für ein *primäres Carcinom der Haut*. Den so wichtigen und bedeutungsvollen *Zellelementen* in der Epidermis wurde besonders von *Darier* eine Bearbeitung zuteil, der sie mit *Mikroorganismen* in Zusammenhaug brachte. Die sehr bald auftretenden und sich zahlreich meldenden Gegner dieser Ansicht, wie *Karg, Török, Lindt, Benjamins, Matzenauer* u. a., hielten sie für die *ersten Krebszellen*. Und auch *Zieler* vertrat im Jahre 1904 die Meinung, daß es sich bei der Pagetschen Erkrankung um ein typisches Beispiel einer primären, zur Geschwulstbildung führenden Epithelveränderung handle. In den Jahren 1904—1908 *erfolgte ein wesentlicher Umschwung* dieser Meinungen. Fußend auf den Beobachtungen von *Jakobäus, Ribbert, Schambacher, Hannemüller* und *Landois*, sehen diese Autoren, wenn auch vielleicht untereinander in manchen Details differierend, in der Pagetschen Erkrankung ein *primäres Carcinom der Brustdrüse mit Metastasen in der Haut*. Nach der letzten Ansicht *Zielers*, die er auch in seinem neuen Lehrbuch vertritt, ist „das Krankheitsbild nichts anderes als die *intraepidermoidale Ausbreitung eines Krebses*, also nur eine besondere Wachstumserscheinung“, wobei allerdings die wichtige Frage nach dem Ausgangsort des Carcinoms offen bleibt. Aber selbst jene Autoren, welche beim Paget den präzisen Standpunkt eines primären Mammacarcinoms vertreten, sind über den *Ausgangspunkt* des Drüsenkrebses keineswegs untereinander einig.

Eine weitere Frage, welche schon teilweise wenigstens im vorigen gestreift werden mußte, ist die nach der *Natur der sogenannten Paget-Zellen:* sind sie Parasiten (heute erledigt), oder *erste Krebszellen*, oder *Degenerationsprodukte*, oder schließlich *metastatische Elemente* eines primären Brustdrüsencarcinoms, also intraepidermoidal wuchernde Carcinomzellen (*Jakobäus, Schambacher, Ribbert, Kyrle* [für seinen Fall] u. a.).

Die aufgeworfenen Fragen zeigen, daß wir von einer klaren Vorstellung des Morbus Paget in pathogenetischer Hinsicht noch recht weit entfernt sind. Mit Recht muß daher gegen *Ribberts* aus dem Jahre 1911 stammendes, abschließendes Urteil: „So ist also das von *Paget* begründete Krankheitsbild in allen Punkten aufgeklärt . . .“ Stellung genommen werden.

Um aber bei den vielfach einander direkt gegenüberstehenden Ansichten das allgemein anerkannte Gemeinsame herauszuheben, möge vorerst die wichtige *Grundfrage* eine Beantwortung erfahren: *Was verstehen wir unter Morbus Paget?*

Zwei Kriterien scheinen uns für die Zuteilung zu dieser Krankheitsgruppe notwendig: *Das klinische Bild* eines eigenartigen, scheinbar chronischen Ekzems, das aber nicht an die einzige Lokalisation in der Mamillargegend gebunden ist und bestimmte *histologische* Veränderungen, die in dem Auftreten von *Paget-Zellen* und einem breiten, subpapillären Entzündungsprozeß gegeben sind. Dieser Auffassung entsprechend, wurde an die Bearbeitung der Paget-Frage geschritten.

Da aber schon eine oberflächliche Orientierung ergab, daß *bei gleichem klinischen Bilde pathologisch-anatomisch verschiedene Vorgänge* vorlagen, wurde ein möglichst reichhaltiges Material zur Untersuchung herangezogen, das bei der Seltenheit des Krankheitsbildes klinisch nicht immer vollständig durchgearbeitet erscheint. So fehlen einige Krankengeschichten; bezüglich der Diagnose bürgen aber Namen der Beobachter für die Richtigkeit[1]).

Im ganzen standen für die Arbeit 17 Fälle zur Verfügung, die sich in eine *mamilläre* und eine *extramamilläre Form* trennen ließen.

Andererseits läßt sich in das verarbeitete Material eine andere *pathologisch-anatomisch* begründete Einteilung bringen. *Jakobäus* und in letzter Zeit *Kyrle* haben festgestellt, daß ein primäres Carcinom der Brustdrüse Metastasen in der Haut bilden könne, die in ihrem klinischen und pathologisch anatomischen Verhalten als Paget disease imponieren und damit *eine* Möglichkeit für das Zustandekommen der Pagetschen Erkrankungen nachgewiesen.

Die auf Grund dieser Arbeiten sich ergebende Frage lautet daher: *„Ist die Pagetsche Erkrankung immer der Ausdruck einer bestimmten Metastasierung eines Mammacarcinoms in der Haut oder können auch andere Vorgänge diesem Prozeß zugrunde liegen?“*

Wie sich aus der Bearbeitung des gesamten Materials ergeben hat, kann man neben einer *metastatischen Paget-Erkrankung* auch eine *präcarcinomatöse Erkrankungsform* unterscheiden. Wir haben dementsprechend unser Material getrennt bearbeitet.

---

[1]) Für die liebenswürdige Überlassung einzelner Fälle sei den Herren *A. Fraenkel, Maresch, Pupovac, Ranzi* und *Rusch* auch an dieser Stelle vielmals gedankt.

A. Metastatische Paget disease.

Unter der Bezeichnung metastatische Paget-Erkrankungen sollen jene Fälle zusammengefaßt werden, für welche der von *Jakobäus* begründete und von *Kyrle* in einem Falle nachgewiesene Entstehungsmodus auf Grund bestimmter Momente als wahrscheinlich angenommen werden muß. Diese Kriterien für die Einreihung der Fälle können im *klinischen* Verlauf oder im *anatomischen* Befund oder *in beiden* gegeben sein.

Von den *klinischen Kriterien* soll z. B. erwähnt werden: Der einwandfreie Nachweis eines rasch wachsenden Tumors in der Tiefe der Brustdrüse bei gleichzeitigem Vorhandensein von Veränderungen an der Mamilla oder das Auftreten von schmerzlosen Drüsenschwellungen in der Axilla bei für Paget-Erkrankungen sprechendem Hautbefund, evtl. mit dazugehörigem Mammadrüsen-Tumor, ferner rasch einsetzende Kachexie, evtl. mit letalem Ausgang.

Zu den *histologischen* Kriterien zählen: *einzelne*, über weite Gebiete zerstreute *Krebszellen oder ganze Nester*, vor allem in Blutgefäßen, evtl. auch in den Lymphräumen, der Nachweis von *singulären großen Zellelementen*, vielfach von unregelmäßiger Form und stark gefärbtem Kern im subcutanen Bindegewebe. Die Berechtigung für eine solche Deutung kann aus jenen seltenen Fällen von primärem Mammacarcinom abgeleitet werden, bei welchen man über weite Gebiete der Haut zerstreut oft kleinste, derbe Knötchen findet, die im histologischen Präparat zwischen den Bindegewebsbündeln der Cutis nur einzeln liegende Krebszellen erkennen lassen.

Die erwähnten histologischen Kriterien sind gewiß nicht absolut beweisend; es könnte gegen sie gewiß mancher Einwand erhoben werden.

So ist das Auffinden von Carcinomelementen in den Gefäßen der Ausdruck eines malignen Wachstumsvorganges; er bedeutet einen Einbruch in die Lymph- oder Blutbahn, der nachgewiesenermaßen bei Mammacarcinom vorkommt, während diese Art der Verbreitung bei der Paget-Erkrankung nicht nachgewiesen ist. Denn die in der Tiefe sich findenden carcinomatösen Veränderungen werden im allgemeinen, wenigstens von jenen Autoren, welche in der Paget-Erkrankung nicht ein metastatisches Carcinom erblicken, als auf dem Wege der Milchdrüsenausführungsgänge entstanden, erklärt.

Was das *singuläre Auftreten einzelner Carcinomzellen* zwischen den Bindegewebsbündeln der Cutis anbelangt, so ist ihre Entstehung auf *Verschleppung durch den Lymphstrom* und Ablagerung in den kleinsten Lymphspalten zurückzuführen.

Diese angeführten histologischen und klinischen Momente sind in ihrer Bedeutung für die Entscheidung nach der Pathogenese der Paget-Erkrankung nicht von gleichem Wert. Weitaus am schwerstwiegenden erscheint in dieser Hinsicht der histologische *Nachweis eines carcinomatösen Mammatumors*. Aus diesem Grunde sollen vorerst auch jene Fälle besprochen werden, bei welchen ein solches Carcinom auch histologisch gefunden wurde, während in einer zweiten Gruppe jene zusammengefaßt werden, in denen der Drüsenkrebs wohl wahrscheinlich, der primäre Tumor aber nicht nachgewiesen werden konnte.

I. Metastatische Paget disease bei histologisch nachgewiesenem Drüsencarcinom.

Fall 1. *W.* Hist. Prot. 4927, 4978. Seit Monaten an der linken Mamilla juckende, über kronenstückgroße Stelle, allmählich derb, etwas nässend. Therapieversuche ohne Erfolg, November 1923 in toto exstirpiert, Radiumnachbestrahlung.

Januar 1924 in der immer wieder tumorfrei befundenen Mamma eine wallnußgroße Geschwulst. Amputatio mammae ohne Mitnahme des Musculus pectorialis major, mit Ausräumung der axillaren Drüsen. Histologie der excidierten Mamilla: Die ganze Epidermis durch atypische Epithelzellen ersetzt, nur dünnes Stratum corneum, vielfach breite, interpapilläre Zapfen. Zellen selbst außerordentlich groß, fallen vor allem durch ihre Polymorphie und Polychromasie auf; atypische Mitosen, doch fehlen die Stacheln. Ihre Anhäufung zu Nestern durch zirkulär angeordnete Bindegewebsbündeln besonders deutlich, die stellenweise eine Endothelauskleidung noch erkennen lassen. Unmittelbar in der Nachbarschaft einzelne große, blasige Paget-Zellen in der Basalschichte und im Rete Malpighii ebenfalls ohne Stacheln.



Abb. 1. Fall 1. Hist. Prot. 4927/I. In der Epidermis breite Zapfen mit atypischen Zellen. (Excision aus dem Rand des Prozesses in der Mamillargegend.)

Im Papillarkörper, vor allem im Stratum subpapillare eine mächtige Entzündungszone, aus Lymphcyten und reichlich Plasmazellen, von dieser einzelne streifenförmige Infiltrate, um Gefäße angeordnet, nach abwärts ziehend. In der Tiefe auch Anteile der Brustdrüse selbst. Wandauskleidung der Drüsenschläuche und Ausführungsgänge in breiter Schichte von einem atypischen Epithel gebildet, in seiner Form vollständig dem pathologischen Epithel der Oberfläche gleichend. Einbrechen dieser epithelialen Wucherungen in das umschließende Bindegewebe. Zwischen den Bindegewebsbündeln im Stratum subpapillare auch isolierte Zellen, intensiv mit Hämalaun gefärbt und von atypischer plumper Form, als Carcinomzellen anzusprechen.

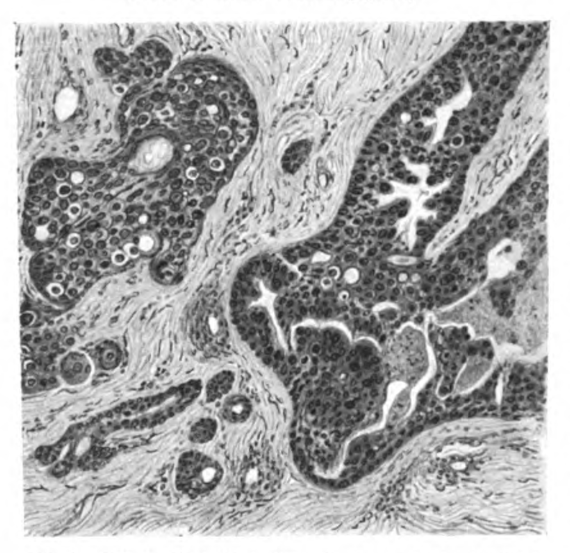


Abb. 2. Fall. 1. Hist. Prot. 4978. Drüsenkrebs in der Tiefe.

Histologie des Materiales der 2. Operation: Epidermis normal, zwischen dem Bindegewebe eine Entzündung mit Lymphocyten und Anhäufung von Fremdkörper-Riesenzellen. In den drüsigen Anteilen wiederum die carcinomatösen Veränderungen, außerdem wieder einzelne verstreute Zellen zwischen den Bündeln

des Bindegewebes mit atypischen, oft dunkelblau gefärbten Kernen der verschiedensten Form: zerstreute Carcinomzellen.

Dieser Fall muß nach den von uns gegebenen Richtlinien als Paget-Erkrankung bezeichnet werden. Dafür spricht das klinische Bild und der histologische Aufbau mit den Paget-Zellen im Deckepithel und dem Entzündungsstreifen in der Cutis.

Bei der histologischen Deutung der festgestellten Paget-Erkrankung soll vor allem auf den einwandfrei nachgewiesenen Mammatumor zurückgegriffen werden. Wenn auch diese Geschwulst klinisch nach dem Auftreten der Hauterkrankung erkannt wurde, so darf daraus nicht der Schluß gezogen werden, daß tatsächlich der Mammaprozeß erst später aufgetreten sei oder gar, daß er eine Folgeerscheinung der Hautveränderung wäre. Denn gerade bei entzündlichen Prozessen im Bereiche der Mamilla können oberflächlich sitzende Geschwülste des Parenchyms oder gar der Ausführungsgänge übersehen werden. Aus dem histologischen Bild ergeben sich auch Anhaltspunkte für eine längere Dauer der Erkrankung der Brustdrüse, so Entzündungsreste zwischen dem Bindegewebe und Verkalkungen. An anderen Stellen wiederum finden sich reichliche und mächtige Riesenzellenbildungen, die Fremdkörperriesenzellen gleichen. Zwischen den Läppchen des subcutanen Fettgewebes treten tiefe, oft mit Pigmentzellen vermengte Entzündungsprozesse besonders deutlich in Erscheinung. Wir haben also *Residuen einer schweren und längere Zeit bestandenen chronischen Erkrankung.* Das Carcinom füllt mit seinen gewucherten Zellmassen vor allem die Ausführungsgänge, weniger die Drüsenschläuche vollständig aus, hat medulläre Form und ist in die Umgebung eingebrochen. Aus dem Carcinom selbst kann natürlich ein Schluß auf das Alter desselben nicht gezogen werden. Immerhin möchten wir aber doch die Meinung vertreten, daß es über die Anfangsstadien beträchtlich hinausgewuchert ist.

Die vielfach auffindbaren, isolierten Carcinomzellen zwischen den Bündeln des Bindegewebes deuten auf einen Einbruch in eine strömende Bahn hin, wo sie dann, der Stromrichtung entsprechend, verschleppt und isoliert deponiert wurden. Eine solche ausgesprochen disseminierte Art der Metastasierung erscheint uns aber bei einer Annahme des Ausganges vom Deckepithel außerordentlich schwer erklärlich.

Als weitere Tatsache wäre das Vorhandensein von Carcinomzellen erwähnenswert, die zu Komplexen aneinandergelagert, in praeformierten Hohlräumen liegen, die ihrerseits von Bindegewebe umschlossen und von Endothel ausgekleidet sind. Dieser Umstand ergänzt die bereits angeführten Befunde und, da es sich um Anhäufungen von Carcinomzellen in der Form eines Adenocarcinoms handelt, ist er mit der Annahme eines Ausgangspunktes vom Plattenepithel nicht zu erklären. Diese erwähnten *4 Gründe — das Vorhandensein einer alten chronischen Ent-*

zündung in der Brustdrüse, der Nachweis eines Adenocarcinoms der Mamma, das metastatische Auftreten von isolierten Carcinomzellen in Lymphspalten und schließlich Anhäufung von derartigen Zellelementen in der Erscheinungsform eines medullären Carcinoms in den Lymphspalten — möchten wir im Sinne des Ausgehens der ganzen Erkrankung von einem Krebs der Brustdrüse resp. des Ausführungsganges deuten. Auf die Details wird bei Zusammenfassung der Fälle noch eingegangen werden.

Fall 2. *G.* Hist. Prot. 5014. Klinische Daten fehlen.

Histologisch (Material der abgetragenen Mamma) die für die Pagetsche Erkrankung charakteristischen Veränderungen: mächtige Entzündung in der Cutis und Epithelveränderungen. Die Entzündung zieht als ein breiter Infiltratstreifen, der die normale Dicke der Epidermis um das 5—6fache übertrifft, in weiter Ausdehnung dahin und verliert sich gegen die Tiefe in Form geringer, perivasculärer Infiltrationsmäntel. Entzündungsherde auch um einzelne Drüsenschläuche.

Entzündungsinfiltrat sehr dicht, hauptsächlich aus Lymphocyten und reichlich Plasmazellen bestehend. Epidermis entweder vollständig intakt, wie an den Randpartien oder aber kontinuierlich auf eine weite Strecke hin verändert, oder aber es finden sich nur ganz kleine, pathologisch veränderte Herde in der Epidermis, durch einen normalen Epithelbelag von dem flächenhaften Erkrankungsherd getrennt. In den veränderten Epidermisanteilen mächtige Zunahme der Epithelzellen überhaupt durch Verbreiterung und Verlängerung der interpapillären Retezapfen. Geringe Hyperkeratose bei vollständig geändertem Charakter der Epithelzellen selbst: verschiedenartige Form, intensive Kernfärbung mit Polymorphie und Polychromasie, verbunden mit reichlicher, vielfach atypischer Mitosenbildung sprechen für ihre Natur als Carcinomzellen. Daneben noch große Zellen mit hellem Protoplasma und oft mächtigem, intensiv blaugefärbtem, bald mehr rundem, bald mehr ovalem Kern: Paget-Zellen. Von diesen atypischen Epithelien wird in jenem Bereich, welcher früher als flächenhaft verändert bezeichnet wurde, die ganze Epidermis ersetzt. Nur an einzelnen Stellen bleibt eine schmale Keratohyalinschicht und ein sich abstoßendes Stratum corneum zurück. Die Basalzellenschicht fast unvermittelt von diesen atypischen Zellelementen ersetzt und nur an der Begrenzungszone, in das noch erhaltene Rete, die eine oder andere atypische Epithelzelle eingelagert. Die Begrenzungslinie zwischen Epidermis und Cutis, den interpapillären Retezapfen entprechend, vielfach geschlängelt. Durch Retrahierung der Epithelzellen bei der Konservierung Lückenbildung zwischen Epidermis und Cutis, oft alveolenartig von Endothelien ähnlichen Zellen bekleidet. Vom Bindegewebe umschlossen, kann man die eine oder andere Carcinomzellinsel auch ohne jeden Zusammenhang in unmittelbarer Nachbarschaft der veränderten Epidermis finden. Neben Komplexen dieser *Epithelzellen finden sich aber auch solche in das Bindegewebe isoliert eingestreut.* Ihr Auffinden wird durch das ausgedehnte entzündliche Infiltrat erschwert, und ihre Erkennung als Epithelzelle stößt dadurch auf Schwierigkeiten, daß es sich meist um plumpe, atypische Kerne handelt, die ganz den Kernen jener Zellelemente gleichen, welche die Epidermis substituieren, nur daß ihr Protoplasma oft nicht mehr nachweisbar ist.

Entfernt von der flächenhaften Veränderung eine kleine, circumscripte Stelle in der Epidermis mit den gleichen Zellelementen, teils zu einem kleinen Herd zusammengelagert, teils aber auch disseminiert angeordnet. Aus der relativen Geringgradigkeit der Veränderungen im Verhältnis zu dem zuerst beschrie-

benen Prozeß ist wohl der Schluß berechtigt, daß es sich um einen erst in Entwicklung begriffenen Krankheitsherd handelt. Aber auch in diesem kleinen Herd sind mit Ausnahme der oberflächlichsten Zellage wieder alle Schichten der Epidermis ersetzt.

Epithel der tief situierten Drüsenausführungsgänge durch das Auftreten außerordentlich polymorpher Zellen ausgezeichnet, die durch ihre Färbbarkeit von dem normalen Zylinderepithel sich unterscheiden. Alveolenförmige, von Bindegewebe umschlossene Herde in der Tiefe.

Diagnose: Carcinoma solidum der Brustdrüse. Eindringen der epithelialen Wucherungen in das umgebende Bindegewebe in Form von Zügen und Strängen, vielfach von Rundzelleninfiltraten umschlossen. Abgetrennte Epithelzellen oft ganz allein zwischen den Bindegewebsbündeln. Hauptherde dieser carcinomatösen Veränderung in der Tiefe, in der Subcutis jedoch oft weite Strecken frei von diesen Zellkomplexen. Aber schon bei der schwachen Vergrößerung fällt das Auftreten von dunkel tingierten, plumpen, fast ausschließlich singulären Kernen auf, die bei stärkerer Vergrößerung und bei einem Vergleich mit den Zellen der Oberfläche als disseminierte Carcinomzellen anzusprechen sind.

Zusammenfassend ergibt sich aus der histologischen Untersuchung dieses Falles: 1. Eine *Veränderung in der Epidermis* flächenhaft und in Inselform mit zerstreuten Paget-Zellen. 2. Ein mächtig *entzündliches Infiltrat* mit einem besonderen Reichtum an Plasmazellen. 3. Ein einwandfreies *medulläres Carcinom der Brustdrüse*. 4. *Infiltratives Wachstum* dieses Carcinoms in das Bindegewebe. 5. *Disseminierte Epithelzellen* zwischen den einzelnen Bindegewebsbündeln, allem Anscheine nach in den Gewebsspalten sowie in Verbänden in praeformierten Hohlräumen.

Klinisch als Paget-Erkrankung diagnostiziert, kann der Fall *nur als Mammacarcinom mit gleichzeitigen Veränderungen in der Haut* bezeichnet werden. Die Genese dieses Falles ist in Analogie mit dem von *Kyrle* beschriebenen zu deuten. Da die Erkrankung in der Haut und der Befund in der Brustdrüse als gemeinsamer Komplex zu werten sind, ergibt sich als ungezwungenste Lösung ein *primäres Mammacarcinom* anzunehmen und die *Hautveränderungen als Metastasen* anzusehen. Für diese Auslegung spricht die besondere Malignität des Brustdrüsenprozesses, nachgewiesen einerseits durch das Einbrechen der Carcinomzellen in Inselform in das umgebende Bindegewebe und vielleicht als Folge davon die Disseminierung von einzelnen Epithelzellen nach aufwärts bis in die kleinsten Lymphspalten. Durch die mechanischen Verhältnisse sind diese Embolien vergleichbaren Zellen in ihrer Form derart verändert, daß das Zellprotoplasma oft nicht mehr erkennbar ist. Die eigentümliche Begrenzung zwischen Epidermis und Cutis, insbesondere das oft zirkuläre Umschlossensein von Carcinomzellen durch mit Endothel ausgekleidete Bindegewebsbündel spricht für eine Einlagerung von Carcinomzellen in praeformierte Hohlräume mit nachfolgender Substituierung der darunter befindlichen Epidermis.

Als *Einwand* gegen diese Deutung könnte vor allem die außerordentlich ausgedehnte, flächenhafte Verbreitung an der erst beschriebenen

Stelle der Epidermis herangezogen werden. Bedenkt man aber, daß gerade im Rete Malpighii zwischen den einzelnen Zellen ein Flüssigkeitsaustausch besteht, daß diese Zellen von einer sehr labilen Form sein müssen, um den verschiedenen Anforderungen bei der Bewegung und Dehnung der Haut zu entsprechen, so kann es bis zu einem gewissen Grade erklärlich sein, daß bei dem Fehlen stärkerer Weghindernisse ein progredienter Prozeß, wie ein in diesem Falle vorliegendes Carcinom mit mächtigster Wachstumstendenz, binnen kurzer Zeit die ganze Epidermis ersetzen kann. *Auf Grund dieser Überlegungen möchten wir mit weitgehender Wahrscheinlichkeit in der Pagetschen Erkrankung der Haut dieses Falles eine ganz bestimmte Form der Metastasierung eines nachgewiesenen Brustdrüsenkrebses erblicken.*

Fall 3. St. Hist. Prot. 5015. Ältere Frau; in der Gegend der Mamilla eine Affektion, lange als Ekzem mit Salben und später mit Röntgen behandelt. Lokale Geschwulst oder Drüsenschwellung nicht nachzuweisen. Nach vorübergehender Besserung Infiltratbildung, als Reaktion auf die Röntgentherapie aufgefaßt. Abnahme des Körpergewichts, dabei Drüsenschwellung in der Axilla. Radikaloperation. Nach kurzer Besserung Exitus infolge Metastasen (?).

Histologisch: In der Epidermis über eine weite Fläche das normale Epithel fehlend und durch große, sehr polymorphe, verschieden geformte Epithelzellen ersetzt, darunter solche, welche den Paget-Zellformen entsprechen. Darüber stellenweise noch eine gering entwickelte Keratohyalinschicht, die Oberfläche meist sehr uneben und in den Papillen auch quergetroffene Gefäße. Durch Entwicklung mächtiger, interpapillärer Retezapfen, die sich weit in die Cutis einsenken, ist die Begrenzung eine ausgesprochen wellige geworden. Basalzellenschichte in dem veränderten Bereich nicht mehr vorhanden. In der Cutis ein breiter Entzündungsstreifen aus Rund- und Plasmazellen, auch noch unter die normale Epidermis hin sich fortsetzend. Auch an einer zweiten Stelle ist die Epidermis, wenn auch viel weniger intensiv verändert.

In der tieferen Cutis Auftreten von großen, dunkel tingierten Zellen: bei stärkerer Vergrößerung als isolierte Carcinomzellen anzusprechen. Neben normalen Drüsenausführungsgängen auch andere mit mächtig entwickelter, atypischer Epithelauskleidung und Einbruch derselben in das umgebende Bindegewebe: carcinomatöse Prozesse.

Zusammenfassend ergibt sich auch in diesem Falle wieder die klinische und histologische Diagnose: Paget-Erkrankung. Für die Genese sind die carcinomatösen Veränderungen in den Ausführungsgängen der Milchdrüsen und die reichlichen, isolierten Carcinomzellen, in den Spalträumen der Cutis zerstreut, von Bedeutung.

Fall 4. *F.* Hist. Prot. 4979. Krankengeschichte fehlend.

Ein Gewebsstück (Epidermis, Cutis und Subcutis umfassend), aus dem Gebiet der Mamilla. Histologisch: Epidermis z. T. noch normal, z. T. zeigt sie weitgehende Veränderungen oder aber sie fehlt über weite Strecken. Ziemlich unvermittelt wird die Epidermis in flächenhafter Weise von den schon mehrfach beschriebenen, polymorphen, großen Zellen erfüllt, nachdem vorerst einzelne Paget-Zellen, vor allem im Rete, aufgetreten sind. Die Paget-Zellanhäufungen begrenzen sich gegen die Cutis zu in Bogenform. An der Peripherie von Bindegewebe zirkulär umschlossen, entsteht dadurch ein alveolärer Bau. Wenn sich die

Epithelzellen etwas kontrahieren, so gewinnt man den Eindruck, als ob es sich um Anhäufung atypischer Epithelzellenmassen wahrscheinlich in Lymphgefäßen handle. Entzündliches Infiltrat ist massig in Streifenform. Zwischen den groben Lamellen des längs- und quergetroffenen Bindegewebes große atypische, intensiv sich färbende Epithelzellen in singulärer Form eingesprengt: disseminierte Carcinomzellen. Drüsenschläuche und Ausführungsgänge teilweise mit gewucherten Epithelzellen von atypischer Form erfüllt, die stellenweise das umschließende Bindegewebe durchbrechen.

Auch dieser Fall ergibt *zusammenfassend* eine klinisch als *Paget* zu bezeichnende Mammaveränderung mit entsprechendem histologischem Aufbau, daneben aber auch ein *alveoläres Carcinom der Brustdrüse und in den bindegewebigen Anteilen zwischen Epidermis und Drüsenparenchym reichlichst disseminierte Carcinomzellen, welche sich auch in und knapp unterhalb der Epidermis, vielfach die letztere dadurch substituierend, finden.*

Fall 5. *H. R.* Hist. Prot. 5043. 49 jährige Frau. Das Leiden an der rechten Brustwarze seit ca. 5—6 Monaten. Beschwerden gering, nur leichtes Brennen und geringes Jucken. Stat. praes.: 30. XI. 1923. Rechte Mamilla von einer ca. kreuzerstückgroßen, scharfrandigen Erosion eingenommen, die z. T. epithelisiert ist. Kein Infiltrat palpabel. In der Brustdrüse nirgends ein Knoten. Regionäre Drüsen frei. Diagnose: Paget disease incipiens? Wilkinson-Zinkpaste. Am 2. I. 1924 nach konservativer Behandlung fast vollständig epithelisiert. Am 25. II. 1924 neuerliche Vorstellung wegen eines Knotens in der Brust. Mamilla in eine ca. 20hellerstückgroße, scharf begrenzte, randwärts leicht wallartig elevierte, ungemein derbe Platte umgewandelt. Konfiguration der Warze fast verschwunden. Die Oberfläche leicht gerötet, nirgends erodiert, leicht schuppend. Zentral eine ca. 2 mm lange Rhagade. Lateral im äußeren, oberen Quadranten der Brustdrüse ein fast faustgroßer, derber Knoten, über dem die Haut verschieblich ist. Paramamillär ca. wallnußgroße, derbe, leicht dolente Drüse. Diagnose: Ca. mammae, Paget disease. Am 26. II. 1924 Ablatio mammae mit Drüsenausräumung.

Histologisch: Oberhaut in weiter Ausdehnung durch das Auftreten von außerordentlich großen und sich verschieden färbenden Epithelzellen verändert. Im Rete Malpighii der Grenzzone (gesunde-kranke Haut) Auftreten großer, blasiger Zellen, wie sie für Paget charakteristisch sind. Gleichzeitig der ganze epitheliale Anteil bedeutend mächtiger und ragt mit breiten Zapfen in die Cutis hinein. Diese fremden Epithelzellen ersetzen in den zentralen Partien mit Ausnahme des Stratum corneum vollständig die Epidermis, während sie an den Randpartien, von unten beginnend, sie nur teilweise substituieren. In den zentralsten Stellen auch einzelne, quergetroffene. ovale und rundliche, allseits von Epithel umschlossene, im Zentrum aber aus Bindegewebe bestehende Gebilde, offenbar Querschnitte eines papillären Aufbaues. Unterhalb der veränderten Epidermis ein reichliches Infiltrat. Gegen die Tiefe zu die getroffenen Drüsenschläuche mitunter fast vollständig von Epithelzellen erfüllt. Die Zellen selbst carcinomatös entartet. In den Schnitten des tiefen Mammaknotens ungeheuer reichliche, von dünnen Bindegewebszügen umschlossene, größere und kleinere Epithelinsel, aus atypischen Zylinderzellen bestehend, mitunter nur zu 2 oder 3 beisammenliegend, in das benachbarte Binde- oder Fettgewebe eindringend: infiltrierendes Adenocarcinom. *Zwischen den Bindegewebsfasern*, wenn auch spärlich, *Zellen mit intensiv blauem Kern und wenig Protoplasma* förmlich eingezwängt, die am wahrscheinlichsten als *disseminierte Carcinomzellen* aufzufassen sind.

Die in dem Falle vorerst klinisch gestellte Diagnose Paget ergab bei der Operation den mächtigen Tumor, welch letzterer die primäre Lokalisation der Erkrankung vorstellen dürfte.

Fall 6. Hist. Prot. 5040. 64 Jahre alte Frau mit einer seit 1 Jahr bestehenden Veränderung an der Mamilla. Rechte Mamilla in einen kronenstückgroßen Epitheldefekt umgewandelt, mit blutenden Granulationen bedeckt, dabei zentral etwas eingezogen und induriert. 10. II. 1920 Exstirpatio mammae dextrae mit Erhaltung des Musculus pectoralis maior. Ausräumung der Axillardrüsen, komplette Naht (Prof. *Pupovac*).

Makroskopisch im Bereich der Mamilla eine etwa kreuzerstückgroße Hautpartie carcinomatös verändert und nässend und unterhalb derselben ein haselnußgroßer, blaßgraurötlicher, ziemlich weicher Gewebsbezirk, der sich gegen das Drüsenparenchym unscharf abgrenzt, das übrige Drüsengewebe frei. Die Axillardrüsen bis taubeneigroß, graurötlich markig, teilweise mit kleinen, verkästen Einsprengungen.

Histologisch: An mehreren Stellen der Epidermis Auftreten einzelner Paget-Zellen, die aber dann, gehäuft auftretend, die ganze Oberfläche bilden. In mehrfach gewundener Richtung senkt sich der oft nur auf wenige Zellagen von atypischen Elementen reduzierte Epithelbelag weit in die Tiefe. Diese Inseln werden von Bindegewebe umschlossen, das reichlich von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt ist. An der Oberfläche Hornschicht meist erhalten, bisweilen aber auch durch einen Fibrinbelag ersetzt, darunter oft ausgedehntere Partien des Deckepithels vollständig durch diese atypischen Zellen substituiert. In der Cutis Entzündungszone in besonders hohem Grade entwickelt. Noch weiter nach abwärts einige Drüsenläppchen, vor allem aber Ausführungsgänge, deren Wandbekleidung stellenweise carcinomatöse Veränderungen aufweisen. Zwischen den Bündeln des Bindegewebes isolierte, große Zellen, wie eingezwängt, welche vor allem auf Grund ihrer Kernbeschaffenheit atypischen Epithelzellen in einzelnen Drüsenausführungsgängen gleichen und somit den Carcinomzellen zuzurechnen sind. In den Lymphdrüsen Tuberkulose mit Verkäsung, jedoch kein Carcinom.

Klinik und Histologie rechtfertigen auch in diesem Falle die Zuzählung zur Paget-Erkrankung. In genetischer Hinsicht ist dieser Fall jenen zuzuzählen, in denen es bei *primärem Carcinom der Mammadrüse zu sekundären Veränderungen im Deckepithel kam*, und dies besonders wegen der disseminierten Epithelzellen zwischen den Bindegewebsbündeln.

Fall 7. *T.* Hist. Prot. Lainz: 442. 71 jährige Frau. Erste Spitalaufnahme am 13. I. 1915. Linke Brustwarze angeblich nie voll entwickelt, daher nicht zum Stillen verwendet. 1910, gelegentlich einer Magen-Darmoperation, ein kleines Geschwürchen an der linken Brustwarze entdeckt, mit Lapis und Jod ohne Erfolg behandelt. 1914 Röntgenbestrahlung, darauf Epithelisierung der Wunde. In der letzten Zeit neuerliches Nässen und Jucken. Bei der Aufnahme linke Brustwarze eingezogen, erodiert und in eine Plaques von etwa Fünfkronenstückgröße verwandelt. Farbe dunkelbraunrot, Oberfläche feinst granuliert. Im Krankheitsherd kleinste Epithelinsel vielfach miteinander konfluierend. In der Mamma selbst kein Tumor. Lymphdrüsen normal. Der Herd wird in toto Mitte Januar 1915 excidiert.

Zweite Spitalaufnahme am 14. I. 1916. Oberhalb der Operationsstelle haselnußgroßer, beweglicher Knoten in der Mamma von derber Konsistenz, scharf begrenzt, allseits beweglich, nicht schmerzhaft. Keine Drüsenveränderungen. Bei der Exstirpation des Knoten, im Fettgewebe eingebettet, ein derber, in die Tiefe ziehender Strang mit entfernt.

Histologisch: Oberflächlich spärlich Hornlamellen und in dem darunterliegenden Rete Paget-Zellen, überwiegend aber die ganze Oberfläche von großen, vielgestaltigen, als carcinomatös anzusprechende Epithelzellen bekleidet. Begrenzung Epidermis und Cutis scharf mit Epidermiseinsenkungen, jedoch kann man deswegen vielfach nicht von interpapillären Retezapfen sprechen, weil die Zwischenräume — abgesehen davon, daß es sich um ortsfremde Epithelzellen handelt — nur einen einschichtigen Epithelbelag tragen. Umschlossen sind diese Inseln atypischer Epithelien durch ein Bindegewebe, das an einzelnen Stellen eine Auskleidung von anscheinend plattgedrückten Endothelzellen trägt. In der Cutis wieder der schon oft erwähnte Entzündungsstreifen. In der Tiefe normale Drüsenläppchen und Ausführungsgänge, daneben aber auch bereits carcinomatöse. Ferner circumscripte Entzündungsvorgänge mit Anhäufung von Rundzellen, Auftreten von Lipoidzellen, Cholestearinkrystallen, Blutungsherden und Fremdkörperriesenzellen mit spärlicher Verkalkung. In der Zone zwischen Deckepithel und Subcutis zahlreiche schlauchförmige, bald mehr längs-, bald mehr quergetroffene Gebilde, welche direkt in das Oberflächenepithel hineinziehen und deren Lumen von den gleichen Zellformationen, wie an der Oberfläche erfüllt sind. Solche offenbar den Ausführungsgängen der Milchdrüse entsprechende, dabei aber pathologisch veränderte Schläuche findet man in jenem Bereich, in welchem das Deckepithel verändert ist, in einer ganzen Reihe nebeneinander.

Der klinisch als Paget zu bezeichnende Fall zeigt wieder die histologischen Kriterien der Erkrankung: die Paget-Zellen und die Entzündung. Klinisch trat bei der Frau primär der Hautprozeß in Erscheinung. Der Mammatumor wurde erst um ein Jahr später festgestellt. *In pathogenetischer Beziehung* dürfte es sich aber bei dem *Mammaprozeß um den älteren Vorgang* handeln; dafür sprechen auch die chronischen Entzündungserscheinungen in der Tiefe. Die mit carcinomatösen Epithelzellen erfüllten Milchdrüsenausführungsgänge dürften den Transport des Carcinoms an die Oberfläche vermittelt und allmählich das ganze Deckepithel in die Affektion mit einbezogen haben. Der umgekehrte Weg von der Oberfläche in die Tiefe würde das Auftreten eines flächenhaften Carcinoms im Bereiche der Brustwarze voraussetzen, das in höchstgradig multizentrischer Weise hätte entstehen und nicht nur an einer Stelle, sondern an vielen, vor allem den Milchdrüsenausführungsgängen entlang, seinen Weg in die Tiefe nehmen müssen.

Fall 8. Hist. Prot. 5038. Krankengeschichte fehlend.

Histologisch: Epidermis in weiter Fläche von atypischen Epithelzellen gebildet, dabei in einem Schnitt neben veränderten Partien, vielfach auch noch normale. In den veränderten Partien senkt sich der Epithelbelag, an Mächtigkeit zugenommen, oft auch in breiten Zapfen in die Tiefe. Vor allem werden die untersten Epithelzellenlagen von großen Paget-Zellen ersetzt. In der Cutis die Zeichen einer mächtigen Entzündung (Plasmazellen und Lymphocyten), dazwischen mit einem hellen Pigment erfüllte Chromatophoren. Von der Tiefe nach aufwärts ziehen bald längs-, bald quergetroffene Milchdrüsenschläuche von großen atypischen Epithelzellen teils bekleidet, teils aber auch vollständig erfüllt, von denen einige wieder beträchtliche Größe erreichen, sich weniger intensiv färben und ganz an die Paget-Zellen in der Epidermis erinnern. Ein sicherer Einbruch der Epithelzellen dieser atypischen Drüsenschläuche in die Umgebung nicht festzustellen. Zwischen den Bindegewebsbündeln, wie in mehreren anderen Fällen, versprengte Epithel-

zellen nicht aufzufinden. Nur ganz an der Oberfläche an der Begrenzung der Epidermis und Cutis große atypische Epithelzellen, von denen aber nicht mit Sicherheit ausgesagt werden kann, ob sie schon in der Epidermis oder vielleicht noch in der Cutis liegen.

Neben den Charakteristika des Paget finden sich also in diesem Fall in den Drüsenschläuchen resp. den Ausführungsgängen atypische, als Carcinom anzusprechende Epithelveränderungen.

Fall 9. *R.* Hist. Prot. 5041. 67 Jahre alte Frau, März Ekzem der linken Mamma diagnostiziert. Probeexcision: Paget. Exstirpation der ganzen Mamilla. Kein Tumor im Mammaparenchym, Lymphdrüsen nicht vergrößert. Herbst

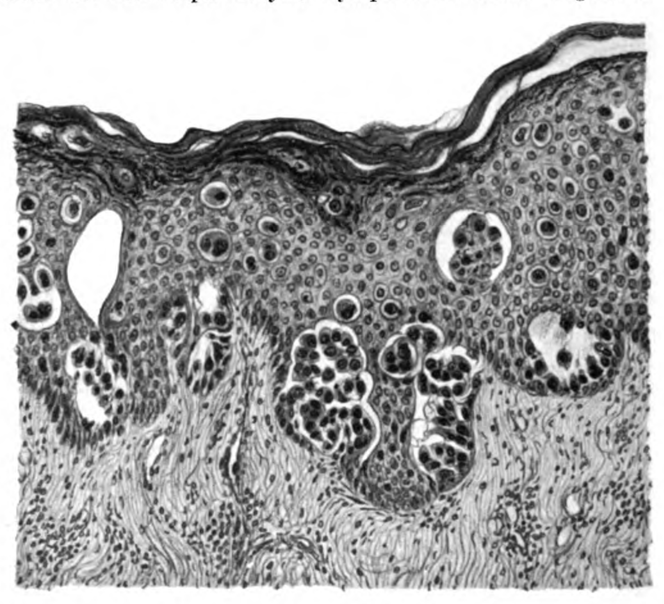


Abb. 3. Fall 9. Hist. Prot. 5041/I. Carcinomzellen in der Epidermis und an der Begrenzung zwischen Epidermis und Cutis.

des gleichen Jahres die Symptome einer schweren Darmstenose; Kolostomie im Dezember, ein apfelgroßer Tumor im Colon descendens, mit dem Becken verwachsen, inoperabel. Im Juli des folgenden Jahres Exitus unter Kachexie.

Histologie der Probeexcision: Die Veränderungen hauptsächlich in der Epidermis, an der Begrenzung Epidermis-Cutis zu Alveolen angeordnete Zellinseln, aus außerordentlich großen Elementen bestehend, Kerne hochgradig polymorph, vielfach auch atypische Mitosen. Zellen oft in kurzen Reihen nebeneinanderliegend, ohne Stacheln. In der Epidermis selbst eigentümliche Epithelzellen, an Paget-Zellen erinnernd, einzeln und zu Herden beisammen, das ganze Rete Malpighii ersetzend. In der Cutis geringgradige Entzündung. Histologie der exstirpierten Mamilla: Die gleichen Veränderungen in der Epidermis und Cutis, in den mitentfernten Milchdrüsenausführungsgängen mächtige atypische Wucherung der Wandepithelien mit Polymorphie und Polychromasie.

Auch dieser Fall ist der Paget-Erkrankung zuzuzählen, jedoch fällt die besondere Polymorphie der atypischen Epithelzellen, der alveolenartige

Bau dort, wo sie zu Herden beisammen auftreten, und die relativ geringe Entzündung im Bindegewebe auf. *Auch in diesem Falle soll in den Hautveränderungen eine metastatische Erkrankung erblickt werden, um so mehr als es gelang, auch ein Carcinom in den Milchdrüsenausführungsgängen festzustellen.* Da die Frau an einem Rektumcarcinom ad exitum kam, könnte es sich dabei um ein metastatisches Carcinom der Darmschleimhaut bei primärem Mammakrebs, wie dieses Vorkommen von *Aschoff* (Lehrbuch, S. 858) erwähnt wird, gehandelt haben. Da aber der Drüsenkrebs nur oberflächlich in der Mamilla saß, erscheint die Annahme, daß es sich um ein zweites primäres Carcinom im Darm bei einer besonders disponierten Frau handelt, am wahrscheinlichsten.

Fall 10. Hist. Prot. Lainz: 452, 317. 74jährige Frau, verwitwete Pfründnerin, 4 Partus, Mann vor 2 Jahren an Magenkrebs gestorben. Beginn vor 5 Jahren mit Jucken im Mastdarm, darnach Auftreten der Hautveränderungen, allmählich an Größe zunehmend. Therapie: Zinkpaste und Röntgen, Besserung. Seit einigen Wochen wieder heftiges Jucken und Brennen, dabei Ausbreitung der Erkrankung um die Vulva.

Status praesens: 9. VI. 1913. In der Gegend des Mittelfleisches beiderseits gegen den Oberschenkel zu Knötchen, einem Lichen simplex Vidal entsprechend. Die Knötchen konfluieren an manchen Stellen und schuppen. Von der rechten Genitofemoralfalte setzen sich die Veränderungen nach rückwärts hin fort. Um die ganze Perianalgegend, die unterste Partie der großen Labien und das Perineum ein ca. handtellergroßer Herd, an der Peripherie scharfrandig von hellroter oder gelblicher Farbe mit oberflächlichen Ulcerationen und frischen Epithelinseln. An der linken Nateshälfte Affektion mehr papillomatös und nur gegen die zentralen Partien zu erodiert. Vom linken großen Labium Fortsetzung des Prozesses in die Vagina. Leichter Prolaps der Vagina, keine regionären Drüsen. Therapie: lokal Borwasserumschläge, Belladonna-Opiumzäpfchen. Während des Spitalaufenthaltes leichte Venenentzündung am rechten Bein. Am 2. IX. 1913: Die ganze Schleimhaut des Rectums derb carcinomatös infiltriert, ohne Abgrenzung. Späterhin Auftreten von Mastdarmblutungen. Allmählich beträchtliche Zunahme der Schmerzen trotz lokaler Anästhesie. Unter Radiumbestrahlung Rückgang der lokalen Erscheinungen. Ende 1914 der Anus in ein zirkuläres Ulcus mit einem graugrünlichen Belag umgewandelt. 1915 Auftreten von Mastdarmblutungen. 28. IV. 1915: Exitus. Obduktionsbefund: Carcinoma recti et ulcera in anum et vaginam tendens. Cystopyelitis chronica. Atrophia viscerum, Arthritis chronica deformans, Endothelioma durae matris in regione lobi frontalis sinistrae, cicatrix post ulcus pepticum ventriculi, diverticulum duodeni.

Zur *histologischen Untersuchung* gelangten Hautstücke der Analgegend, des Rectum, der Vagina und regionäre Lymphdrüsen.

1. *Perianalhaut*: Epidermis ist auf eine weite Strecke hin fehlend. Unterhalb einer dünnen Fibrinschicht zwischen mit Blut strotzend gefüllten Gefäßen ein mächtiges, entzündliches Infiltrat, aus Lymphocyten und vielen Plasmazellen. Entfernt von diesem Ulcus, im Rete Malpighii typische Paget-Zellen. In der Cutis, und zwar bis zur Epidermis hinauf reichend und an der exulcerierten Fläche, direkt nach außen mündend, schlauchartige Gebilde, von Epithelzellen vollständig erfüllt. Auf Grund ihrer Form und Färbbarkeit sind diese als carcinomatös anzusprechen, dabei ist ihr Typus ein sehr verschiedener; in ihrer weit überwiegenden Masse sind es große Zellen mit rundem Kern und blassem Proto-

plasma, doch treten zentral kleine Zellen mit intensiv blaugefärbten, schmalen Kernen, welche an die Basalzellen der Epidermis erinnern, zu einem Herd zusammen. Gegen die Peripherie zu ein niedriger Epithelbelag, die ganzen Gebilde vom Bindegewebe umschlossen. Auf einem Schnitt bis ca. 20 solche nebeneinander gelagerte, als carcinomatöse Drüsenschläuche zu bezeichnende Formationen. Angrenzend verbreiterte, interpapilläre Retezapfen, in der gleichen Weise verändert. Es handelt sich zweifelsohne bei diesen Bildungen um carcinomatös veränderte Drüsenschläuche, die bereits in das Gebiet des geschichteten Plattenepithels einmünden. In anderen Schnitten aus der gleichen Region flächenhafter Ersatz des Plattenepithels durch Carcinomzellen und Übergehen des geschichteten Plattenepithels in eine Geschwürsfläche, unterhalb welcher ein weit

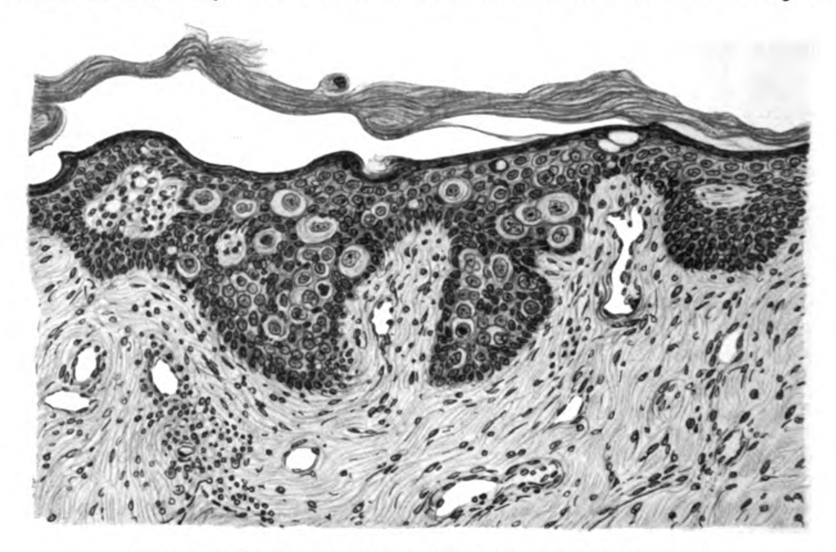


Abb. 4. Fall 10. Hist. Prot. 452/III. Paget-Zellen in der Epidermis.

in die Tiefe reichendes Carcinom besteht, dessen Zellen teils sehr klein mit ihrem intensiv blaugefärbten Kern an die Basalzellen der Epidermis erinnern, teils aber auch außerordentlich groß mit Kernverklumpung synzytialen Elementen gleichen: charakteristische Zellveränderungen mit Kernverklumpung und Vakuolisierung, wie wir sie nach Radiumbestrahlung kennen. In anderen Schnitten in der Epidermis einzelne Paget-Zellen und carcinomatöse Drüsenschläuche bis in die Höhe der Epidermis, letztere selbst dann fehlend und in eine mit Fibrin bedeckte Geschwürsfläche verwandelt. Im Geschwürsgrunde, besonders weiter gegen die Tiefe zu, außerordentlich kleine, oft nur aus wenig Zellen bestehende Inseln von carcinomatösen Epithelien. Dieselben liegen sicher in Lymphräumen, allerdings ist es nicht ausgeschlossen, da sie oft von roten Blutkörperchen umgeben werden, ob es sich nicht auch mitunter um Blutgefäße handelt. Entscheidung deswegen nicht möglich, weil an diesen Stellen vielfache Blutungsherde bestehen.

Die Untersuchung dieser perianalen Hautpartie allein rechtfertigt schon, wenn man die Möglichkeit des Auftretens einer Paget-Erkrankung auch außerhalb der Mamilla zugibt, die Einbeziehung der Affektion in dieses Krankheitsbild. Denn bei dem bestimmten klinischen Bild finden sich histologisch Paget-Zellen und außerdem eine mächtige Entzündung.

2. Im Rectum eine weit in die Tiefe greifende carcinomatöse Wucherung. teils in Schlauchform, vielfach miteinander anastomosierend, mit reichlicher Verklumpfung der Zellkerne, also ein Drüsenkrebs mit den Erscheinungen nach Radiumbehandlung.

3. Die Vagina: Epithelüberzug fast vollständig erhalten, an einer einzigen Stelle senkt sich die Epidermis etwas in die Tiefe, jedoch kein Carcinom.

4. Die regionären Lymphdrüsen pigmentiert, Keimzentren sind vorhanden, frei von Carcinomzellen.

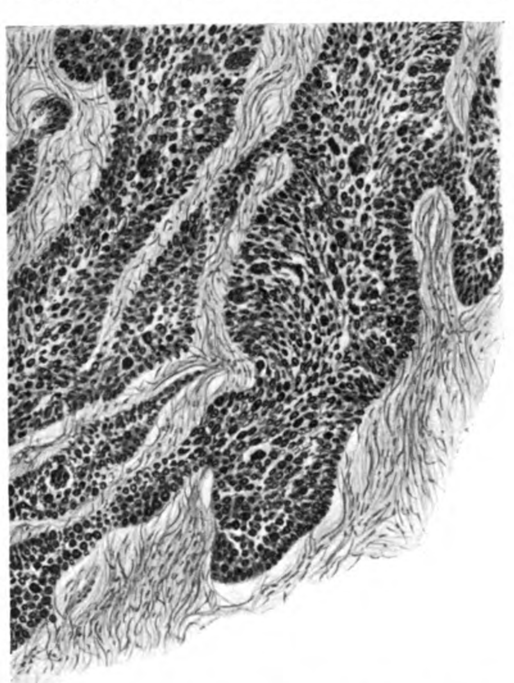


Abb. 5. Fall 10. Hist. Prot. 452/IV. Drüsenkrebs in der Tiefe.

Man ist also berechtigt, von einem Paget zu sprechen, bei dem aber auch ein Rektumcarcinom festgestellt wurde. Die für die Geneses des Falles *wichtigste Frage* ist die nach der *Aufeinanderfolge beider Erkrankungen*, d. h.: *Ist die Erkrankung im Deckepithel primär und der Rektalprozeß als Metastasierung zu bezeichnen oder sind umgekehrt die Hautveränderungen als ein metastatischer Vorgang bei einem Rektumcarcinom anzusehen.* Die Daten in der Krankengeschichte würden vielleicht in Übereinstimmung mit einer herrschenden Ansicht beim Paget für das primäre Auftreten der Erkrankung im Deckepithel und die metastatische Natur des Rektumcarcinoms sprechen. Dagegen aber können auf Grund der histologischen Untersuchung wichtige Einwände erhoben werden: Das *Rektumcarcinom ist offenbar ein solches, welches von dem Übergangsepithel ausgeht*, an der Stelle des Zusammentreffens Epidermis und Epithel der Rektalschleimhaut. Dafür spricht die Form des Carcinoms und die Verschiedenartigkeit der Zellen desselben. Nun finden sich, wie erwähnt, in einem längeren Schnitt aus der Analgegend nicht weniger als zirka 20 schlauchartige Formationen, die wir als carcinomatöse Darmdrüsen angesprochen haben. Daneben sind auch noch im geschwürigen Anteil kleine Carcinominseln in einwandfreie Lymphgefäße eingestreut, vorhanden. Nimmt man das Primäre der Erkrankung im Deckepithel an, so müßte eine im strengsten Wortsinne multi-

zentrische Wucherung, von vielen Stellen des Deckepithels ausgehend, in die Tiefe sich erstreckt haben. Dagegen erscheint es viel einfacher, den Krankheitsprozeß in der Weise zu erklären, *daß das primäre Carcinom im Rektum entstand und metastatisch in das Gebiet der Analhaut verschleppt wurde, wofür auch die vereinzelten Carcinomzellinseln sprechen. Ein weiterer Befund für dieses Argument dürfte auch noch in der Carcinomfreiheit der regionären Lymphdrüsen erblickt werden.* Die normale Verbreitung des Rektumcarcinoms ergreift ja sehr bald die Lymphdrüsen im Bereiche des Beckenbodens, die schon klinisch meist als verändert erkannt werden. Da nun die Lymphdrüsen klinisch keine Veränderungen zeigten, auch bei der genauen Durchuntersuchung gelegentlich der Obduktion und auch histologisch frei von Carcinom gefunden wurden, spricht dieser Umstand bei der einwandfrei vorliegenden Wachstumstendenz der Rektumgeschwulst für einen anderen als den normalen Weg der Metastasierung. Alle diese Gründe sprechen für die Annahme eines primären Rektumcarcinoms mit atypischem Metastasierungsvorgang, und daher klinisch und histologisch für eine Paget disease im Bereich der Perianalhaut.

Die im Vorstehenden mitgeteilten 9 Fälle erfüllen jene Forderungen, welche wir für die Zuteilung einer Erkrankung zur Paget disease eingangs aufgestellt haben, außerdem war bei allen auch ein Drüsenkrebs *histologisch* nachzuweisen. Für den Entstehungsmechanismus der Pagetschen Erkrankung erscheint uns vor allem der Fall 1 von Bedeutung. Bei ihm konnten Komplexe von Carcinomzellen, vielfach noch in drüsenartiger Anordnung, in Lymphgefäßen festgestellt werden, daneben aber auch isolierte, vorwiegend einzelne Carcinomzellen zwischen den Bündeln des Bindegewebes. Auch die Fälle 2, 3, 4, 5, 6 wiesen diesen letzteren Befund von isolierten Carcinomzellen übereinstimmend auf. Im Falle 7 und 8 fand sich wohl neben dem Bilde des Paget ein Carcinom in der Tiefe bei Fehlen aber von disseminierten Carcinomelementen im Cutis-Bindegewebe, so daß über den Verbreitungsweg nichts sicheres ausgesagt werden kann.

Der in dieser Gruppe noch erwähnte Fall 9 verdient deshalb eine gesonderte Besprechung, weil es sich um eine *extramamillär* lokalisierte Erkrankung gehandelt hat. Er gehört aber trotz der ungewöhnlichen Lokalisation in diese Gruppe, weil ein Rektumcarcinom sowohl klinisch als auch bei der Obduktion und dann auch histologisch festgestellt wurde. Durch den Nachweis angehäufter Carcinomelemente in den Lymphgefäßen kann auf einen Zusammenhang zwischen Paget-Erkrankung und Mastdarmkrebs geschlossen werden.

Will man nun an der Hand dieser 9 Fälle zu der für die Paget-Erkrankung wichtigsten Frage Stellung nehmen, *ob das Primäre der Affektion in dem nachgewiesenen Drüsencarcinom oder aber in der Erkrankung des Deckepithels zu suchen ist*, so ist vor allem der Fall 1 von Bedeutung,

weil bei ihm der *Einbruch des Drüsenkrebses in die Lymphgefäße*, wie es ja der gewöhnliche Weg der Metastasierung des Mammacarcinoms ist, *nachgewiesen wurde. Außerdem wurde auch durch das Auffinden von singulären Carcinomzellen zwischen den Bindegewebsbündeln ein Beleg für die schrankenlose Dissemination der Erkrankung erbracht.* Die gleiche Art der Verbreitung trifft auch in den weiteren Fällen 2, 3, 4, teilweise 5, 6 zu, in welchen allen die gleiche Dissemination von Carcinomelementen beobachtet wurde. Wenn man auch in diesem Zusammenhang die Fälle 7, 8 als Beweis nicht heranziehen kann, da bei ihnen der Nachweis zerstreuter Carcinomzellen nicht erbracht wurde, so spielt der Fall 9 mit seiner ungewöhnlichen Lokalisation der Erkrankung am Genitale eine bedeutungsvolle Rolle. Denn durch den Nachweis eines Carcinoms im Mastdarm bei vorhandener Paget-Erkrankung der Haut ist zumindest die Möglichkeit gegeben, daß der von *Kyrle* in seinem Falle festgelegte Entstehungsmodus für eine Paget-Erkrankung der Mamilla auch bei atypischer Lokalisation zutreffen kann.

Stellt man sich auf den Standpunkt, das Primäre der carcinomatösen Erkrankung in das Deckepithel zu verlegen, *erblickt man also im Paget ein primäres Carcinom der Haut, so müßte diese Erkrankung bei progredientem Wachstum in die Lymphgefäße einbrechen und in der Tiefe die Form eines Carcinoms darstellen, das dem Ausgangspunkt vom Deckepithel entspricht, keineswegs aber ein Drüsenkrebs sein kann. Das Zustandekommen eines Mammacarcinoms oder Rektumcarcinoms, also eines Adenocarcinoms, wäre auf diese Weise überhaupt unerklärlich.* Allerdings kann dieser angenommene extremste Standpunkt dadurch modifiziert werden, daß es sich bei den carcinomatösen Bildungen in der Tiefe nicht um Metastasen der *Erkrankung des Deckepithels* handle, sondern daß die chronische Erkrankung des letzteren *im Sinne der Reizwirkung Carcinombildung in der Drüse* begünstige und auf diese Weise die Veränderungen im Gewebe einer Erklärung zugeführt werden. Da aber bei den in dieser Gruppe erwähnten Fällen die Erkrankung des Deckepithels dem Carcinom zuzurechnen ist, so hätten wir bei diesen Prozessen, falls an dem primären Auftreten der Veränderungen in der Epidermis im Sinne eines Carcinoms festgehalten wird, 2 *verschiedene Carcinome* anzunehmen: *das Carcinom des Deckepithels und das Carcinom des Drüsenparenchyms*, resp. der Ausführungsgänge.

Ganz besonders soll in diesem Zusammenhange der in einer ganzen Reihe von Fällen nachgewiesenen *singulären Carcinomzellen* in den Lymphspalten Erwähnung getan werden. Dieselben würden ungefähr *folgenden Circulus der ganzen Erkrankung anzunehmen nötigen*: Erkrankung des Deckepithels, zu Beginn vielleicht nur entzündliche Veränderungen, später wirkliches Carcinom, durch Reizvorgänge Entstehung eines 2. Carcinoms in der Drüse, Einbruch desselben in Lymphgefäße und

Dissemination der Carcinomzellen in einzelne Lymphspalten nach aufwärts bis an das Deckepithel heran. Wenn auch die Möglichkeit des Ablaufes der Erkrankung in dieser Weise theoretisch wenigstens zugegeben werden muß, so sind doch 2 Momente vorhanden, welche einer solchen Erklärung Schwierigkeiten bereiten und zwar 1. die Annahme zweier Carcinome, 2. die ungewöhnliche Art der Metastasierung.

Riehl spricht, darauf soll noch in Kürze eingegangen werden, in seiner Anatomie (Lehrbuch Riecke) auch von Strukturspalten oder Saftlücken, zwischen den sich kreuzenden Bindegewebsbündeln, die von manchen Autoren, als Anfang der Lymphwege gedeutet werden, während er selbst meint , „daß diese Spalten nur zum geringen Teile direkt mit den Lymphwegen in Zusammenhang stehen". Der Weg dieser Spalten wird von mancherlei Organismen und pathologischen Zellenbildungen nach *Riehl* eingeschlagen und auch viele Neubildungen, Carcinome und andere infiltrierende Prozesse vergrößern sich durch Einwachsen von Zellzügen in diese Strukturspalten der Haut.

Daß dieser Verbreiterungsweg gerade bei der Paget-Frage eine bedeutsame Rolle spielt, steht außer Zweifel, seine Stellung aber zum Lymphweg zu entscheiden, überschreitet den Rahmen dieser Arbeit.

Aus den bisherigen Überlegungen ergibt sich, daß es für die erwähnten Fälle mit histologisch nachgewiesenen Drüsenkrebs unmöglich ist, die Paget-Erkrankung von einem primären Carcinom des Deckepithels abzuleiten.

II. Metastatische Paget disease bei histologisch nicht nachgewiesenem Primärtumor.

Die im folgenden mitgeteilten Fälle entsprechen allen von uns aufgestellten Forderungen für die Bezeichnung „Paget". Wenn wir auch diese Beobachtungen als metastatisch entstanden auffassen, so ist diese Ansicht zweifelsohne viel weniger gut fundiert, denn der primäre Tumor war nicht festzustellen. Dieser Einwand ist gewiß schwerwiegend, doch muß andererseits wiederum erwähnt werden, daß es sich bei den Fällen I und II um ein Untersuchungsmaterial handelte, welches von *diagnostischen Probeexcisionen* herrührte, daß also dieser fehlende Befund höchstwahrscheinlich in der Kleinheit des zur Verfügung gestandenen Materials eine Erklärung finden könnte. *Wenn nun trotz Fehlens eines Drüsenkrebses auch diese Fälle doch in die große Gruppe der metastatischen Paget-Erkrankung gezählt wurden, so beruht das auf Befunden von Carcinomzellen in den Lymphgefäßen.*

Fall I. D. Hist. Prot. 1434/296. Keine Krankengeschichte. Größere Haut-Gewebsstücke, die Subcutis mit umfassend.

Histologisch: Epidermis an der einen Randpartie ohne besondere pathologische Veränderungen, im Anschluß daran die Epithelzellen unregelmäßiger, different gegenüber der Umgebung. Von der Epidermis nur das Stratum corneum vorhanden. alle übrigen Lagen von atypischen Epithelzellen gebildet. Epidermis selbst von beträchtlicher Dicke. An einer zweiten Stelle Epidermis entweder vollständig fehlend oder nur mehr auf wenige Zellagen beschränkt. Die Epithelzellen selbst gleichen aber

vollständig den Zellelementen an der erstbeschriebenen Stelle und enthalten auch vereinzelt Paget-Zellen. In der Cutis ein außerordentlich intensives, aus Rund- und Plasmazellen bestehendes Infiltrat in Streifenform. In einer zweiten Excision Epidermis vollständig erhalten, vielfach beträchtlich verdünnt. Epithelzellen, abgesehen von geringen Quellungserscheinungen, ohne Besonderheit, in der Cutis ein mächtiges Infiltrat aus Plasmazellen und Lymphocyten. Auf einer Schnittserie im Corium in einer Reihe von Präparaten ein aus großen epithelialen Zellen aufgebauter Herd, von Bindegewebe umschlossen und von Epithel ausgekleidet.

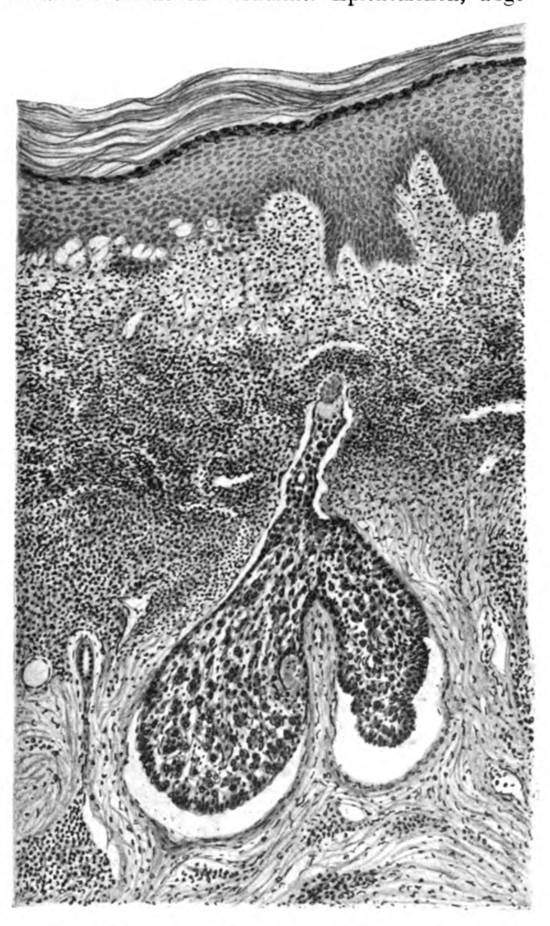


Abb. 6. Fall I. Hist. Prot. 1434. Carcinomzellen in der Teilungsstelle eines Gefäßes.

Auf Grund der Polymorphie und der Polychromasie ist der Schluß berechtigt, daß es sich um carcinomatöse Zellelemente handelt, die in ihrer Form aber nicht Plattenepithelien gleichen und anscheinend in einem präformierten Hohlraum (Lymphgefäß?) liegen. Diese Annahme ist auch deshalb um so berechtigter, weil der rundliche Herd auf einzelnen Schnitten eine Fortsetzung der Zellanhäufungen sporenartig gegen die Epidermis zu entsendet, so daß man unwillkürlich an eine Art Carcinomthrombenbildung in einem Gefäß erinnert wird. Isolierte, fast nur aus dunkel tingiertem, blauem Chromatin bestehende Zellen in der Tiefe zerstreut zwischen den Cutisbündeln: disseminierte Carcinomzellen.

Fall II. R. Hist. Prot. 2690. 64jährige Frau. Lues latens.

An der linken Mamilla hellerstückgroßer, ziemlicher derber Substanzverlust mit leicht elevierten Rändern. Keine Knoten in der Mamma, Lymphdrüsen frei.

Histologisch: In dem kleinen Excisionsstück zieht die Epidermis, an einem Ende vollständig fehlend, als dünner Streifen ziemlich horizontal gegen die Cutis sich begrenzend dahin. Im Rete Malpighii zahlreiche Zellen von Paget-Typus. An die Epidermis grenzen von der Cutis her an mehreren Stellen Nester von Epithelzellen, die durch ihre Kernstruktur und Farbe unterschieden, als Carcinomzellen anzusprechen sind. Umschlossen werden diese, oft nur aus 5—6 Zellen bestehenden

Inseln von einem zirkulär angeordneten Bindegewebe. An einer einzigen Stelle setzt sich ein Zug dieser Carcinomzellen ziemlich weit in die Tiefe fort. Mächtiges Entzündungsinfiltrat aus Lymphocyten und reichlichen Plasmazellen in der Cutis. In der Tiefe ein von Endothel ausgekleideter Hohlraum, der einige atypische Epithelzellen und daneben noch rote Blutkörperchen enthält.

Die erhobenen Kriterien berechtigen auch in diesem Falle zur Diagnose Paget. Zu betonen ist die relativ geringgradige Veränderung an der Epidermis und das Auftreten kleinster Carcinominseln in Hohlräumen an der Epidermis-Cutisgrenze. Wenn auch ein Mammacarcinom in diesem Falle, offenbar wegen der Spärlichkeit des zur Verfügung stehenden Untersuchungsmaterials, nicht festgestellt werden konnte, so muß dasselbe doch angenommen werden. Denn da die Veränderungen im Deckepithel selbst nur geringgradig ausgeprägt sind, die Carcinomzellen in alveolärer Form an die Basis des Deckepithels angelagert erscheinen, so dürfte auch in diesem Falle der primäre Prozeß in dem allerdings nicht nachgewiesenen Mammacarcinom zu suchen sein. Durch eine besondere Art der Metastasierung, vor allem im Wege der Lymph- und vielleicht auch Blutgefäße, eventuell auch der Drüsenausführungsgänge, wurde auch das Deckepithel in den Krankheitsprozeß einbezogen.

Wie schon eingangs bei Besprechung dieser Gruppe erwähnt, sind diese beiden Fälle von Paget durch den nicht direkt erbrachten Nachweis eines primären Drüsenkrebses ausgezeichnet, aber in beiden konnten atypische carcinomatöse Epithelzellen, in größeren Gruppen angehäuft, in Lymphgefäßen gefunden werden. Fall I hat auch deswegen eine besondere Bedeutung, weil bei ihm in der Schnittserie ein Gefäß bis zu einer Gabelung verfolgt werden konnte und die Ausfüllung desselben mit Carcinomzellen und weiterhin die Teilung dieses Thrombus aus Carcinomzellen in die beiden Äste des Gefäßes nachgewiesen werden konnte.

Versucht man nun an der Hand der beiden Fälle wieder zur Frage Stellung zu nehmen, ob es sich um eine primäre carcinomatöse Erkrankung des Deckepithels oder aber um eine solche im Drüsenparenchym handle, so müssen bei der Annahme, daß das Deckepithel primär befallen wäre, die Befunde in den Gefäßen einer Erklärung zugeführt werden. Und da ergeben sich die gleichen Schwierigkeiten, wie wir sie bereits im 1. Fall der Arbeit erwähnten. Eine direkte Metastasierung eines Hautkrebses in dieser Form mit Nachweis von *drüsenartig* angeordneten Zellen in den Lymphgefäßen erscheint unmöglich, so daß nur wieder mit Hilfe der Annahme einer doppelten Erkrankung im Deckepithel und im Parenchym der Drüse resp. der Ausführungsgänge eine Erklärung möglich wäre. Und wie in der Gruppe A I, so muß auch in diesen beiden Fällen auf das Unwahrscheinliche dieser Hypothese hingewiesen werden.

B. Präcarcinomatöse Paget-Erkrankungen.

Auch die in dieser Gruppe im Nachstehenden mitzuteilenden 4 Fälle boten die Kriterien der Paget disease. Da aber bei ihnen der Nachweis eines Drüsenkrebses selbst nicht erbracht werden konnte und ferner auch aus dem histologischen Aufbau wie in den Fällen der Gruppe A I und II kein Rückschluß auf einen solchen Tumor möglich war, wurden sie gesondert zusammengefaßt.

Für die Bezeichnung als präcarcinomatöse Affektion waren zwei Gründe maßgebend: Das Fehlen eines nachweisbaren Drüsenkrebses



Abb. 7. Fall a. Hist. Prot. 4399 (Randstelle). Geringgradige Wucherung der Epidermis; intensiv gefärbte verklumpte Kerne, geringe Vacuolisierung.

und außerdem die eigentümlichen Veränderungen des Oberflächenepithels, welche die Diagnose Carcinom, wenn überhaupt, nur mit größter Reserve stellen lassen.

Fall a. L. Hist. Prot. 4394, 4399. 71 jährige Frau; Beginn des Leidens vor 20 Jahren. Damals Rhagade an der rechten Mamma, die näßte und immer wieder erodierte. Salbenapplikation und Höhensonnenbestrahlung ohne Erfolg. Seit 3 Wochen Wachstum des Herdes. August 1922 die ganze rechte Mamma gerötet, teilweise von Epithel entblößt und nässend, andere Stellen mit Krusten bedeckt, die Begrenzung an der Peripherie bogenförmig, Mamilla fehlt. Die Mamma in toto etwas verkleinert, verschieblich, keine Geschwulst in derselben tastbar. Rechte Axillardrüsen deutlich fühlbar. Unter Röntgentherapie innerhalb weniger Monate vollständige Überhäutung, Infiltration zurückgegangen.

Histologisch: Epidermis am Rande von normalem Aufbau, weiter zentralwärts von Epithelzellen, die in ihrer Form verschiedenartig sind und mächtige interpapilläre Retezapfen bilden, ersetzt. In diesen Partien, besonders aber in jenen, die der Cutis benachbart sind, die Kerne durch weitgehende Polymorphie und Polychromasie ausgezeichnet. Protoplasma nicht mehr gleichmäßig tingiert.

deutliche Quellungszustände und Vakuolisierungen. Die Stacheln in den tieferen Lagen nicht mehr zu erkennen. Wenn auch manche der Zellen zweifelsohne an den Paget-Typus nur erinnern, so sind doch auch ausgeprägte Formen zu erkennen. In der Cutis in streifenförmiger Ausdehnung eine Entzündungszone aus Plasmazellen neben wenig Lymphocyten. In einer zweiten Excision akanthotische Veränderungen in besonders starker Ausdehnung und in den interpapillären Retezapfen Zellgebilde, welche den Paget-Zellen entsprechen.

Keine carcinomatös veränderten Drüsenschläuche oder Ausführungsgänge, auch zwischen den Bündeln des Bindegewebes keine isolierten Carcinomzellen.

Fall b. D. Hist. Prot. 4634. 69jährige Frau. Vor 2 Jahren ekzemartige Veränderung an der rechten Mamilla, geheilt. Vor 3 Wochen Rezidiv. Status praesens April 1924: An der rechten Mamma um die Mamilla herum ein längsovaler, gegen die Umgebung scharf bogenförmig begrenzter Herd von dunkelroter Farbe und nässend infiltrierter Oberfläche, teilweise mit Krusten bedeckt. Die Mamilla selbst eingezogen. Im Mammaparenchym, aber auch in der Axilla keine Knoten. Unter indifferenten Umschlägen und anschließender Röntgenbestrahlung in wenigen Wochen fast gänzliche Epithelisierung. Nachuntersuchung in jüngster Zeit ergab vollständige Heilung.

Histologisch: Epidermis verdickt, bedingt durch das Auftreten sehr breiter, interpapillärer Retezapfen. Von den normalen Epidermislagen nur Stratum corneum und die Oberflächenschichten des Rete vorhanden. Stellenweise auch diese fehlend und durch einen Fibrinbelag ersetzt. Die übrigen Anteile der Epidermis von polymorphen Epithelzellen ersetzt, deren Kern intensiv gefärbt ist. Dabei die Zellen vielfach auseinandergedrängt, ihr Verband derart gelockert, daß von einem kompakten Epithelzellenbelag eigentlich nur in der Region der Basalzellenschichte gesprochen werden kann. Einzelne dieser Zellen haben ein breites Protoplasma, einen oft exzentrisch gelegenen, intensiv gefärbten Kern und gleichen Paget-Zellen. Begrenzung Epidermis-Cutis allseits scharf. In der Cutis streifenförmige, aus Plasmazellen und Lymphocyten gebildete Entzündungszone. Drüsenparenchymanteile auf dem Schnitt nicht mitgetroffen. In den wenigen nachweisbaren Ausführungsgängen keine carcinomatöse Entartung. Zwischen den Bündeln des Bindegewebes keine isolierten Carcinomzellen.

Die 2 letzten Fälle a und b sind auf Grund der eingangs erwähnten Kriterien im klinischen Bilde, der Veränderungen der Epithelzellen im Sinne der Paget-Zelle, der reichlichen Entzündung im oberflächlichen Anteile der Cutis ebenfalls als Paget-Erkrankung aufzufassen. Trotzdem scheinen sie eine Sonderstellung einzunehmen. Dieselbe ist dadurch begründet, daß neben Fehlen von klinischen Erscheinungen, welche für ein Carcinom sprechen, histologisch in den immerhin ziemlich ausgedehnten Excisionen keine Anhaltspunkte für eine Mitbeteiligung der Mammadrüse selbst im Sinne einer carcinomatösen Erkrankung erhoben werden konnten. Die Erkrankung umfaßt anscheinend nur das Deckepithel und wird dabei von einer mächtigen Entzündung im Stratum papillare und subpapillare begleitet. Trotz der flächenhaften Ausdehnung der Erkrankung im Deckepithel, der beträchtlichen Vergrößerung der interpapillären Retezapfen, der zweifellos vorhandenen Polymorphie und Polychromasie der Epithelzellen und trotz des Auftretens von Elementen, welche den Paget-Zellen gleichen, besteht eine gewisse Schwierig-

keit, von einem Carcinom zu sprechen, für das als alleiniger Ausgangspunkt das Oberflächenepithel in Frage kommt. Denn, wenn sich auch die Epidermis in beträchtliche Tiefe mit ihren Zapfen hinein fortsetzt, so fehlt doch, wenigstens an dem zur Verfügung stehenden Material, das Kriterium des schrankenlosen Wachstums. In beiden Fällen würde eine Einreihung in die präcarcinomatösen Erkrankungen am naheliegendsten sein.

Fall c[1]. *Z.* Hist. Prot. 5012, 5143. 74jährige Frau, seit 2 Jahren um die rechte Mamilla ekzemartige Affektion, allmählich an Ausdehnung zunehmend und schmerzend. Kein Tumor in der Mamma, keine Drüsenschwellung.

Histologisch: Vorerst nur eine kleine Excision. Deckepithel verändert, mit Ausnahme der oberflächlichsten Schicht der Epidermis von atypischen Epithelzellen (Paget-Typus) ersetzt; interpapilläre Retezapfen verbreitert, gegen die Tiefe verlängert. Mächtiges Entzündungsinfiltrat, gegen die Randpartie perivasculär. Nachuntersuchung 1 Jahr später. Flächenhafte „Ekzemherde" an der rechten Mamilla, mit Schuppen bedeckt. Drüsenparenchym und regionäre Lymphdrüsen frei.

Neuerliche Excision ergibt das gleiche histologische Bild.

Fall d. P. Hist. Prot. 5042. 70 Jahre alte Frau. Affektion seit mehreren Monaten, bisher verschiedenste Lokalbehandlung, in der letzten Zeit auch Röntgenbehandlung.

Rechtes großes Labium in toto gleichmäßig verdickt, seine laterale Fläche erodiert, gerötet, sezernierend, jedoch fleckig epithelisiert. Affektion scharf, mit wulstigem Rande in der Schenkelbeuge begrenzt. Konsistenz leicht erhöht. Keine Drüsen.

Histologisch: Flächenhafte Veränderung der Epidermis, Dickenzunahme und Auftreten großer, vakuolisierter Zellen, vornehmlich in den tiefsten Schichten der Epidermis, oft mehrere beieinander liegend. (Paget-Zellen). Grenze zwischen Epidermis und Cutis überall scharf. An anderen Stellen die Epidermis teilweise abgehoben, die noch vorhandenen wenigen Lagen Epithelzellen zeigen ein ziemlich weitgehende Mannigfaltigkeit der Kerne, die sich dunkelblau tingieren.

Bei diesem Fall, welcher einen extramamillär lokalisierten, klinisch als Paget zu bezeichnenden Prozeß betrifft, handelt es sich ausschließlich um Veränderungen im Deckepithel und entzündliche Prozesse in der Cutis. Er entspricht in seinem histologischen Bilde am ehesten den präcarcinomatösen Veränderungen, wie dies schon auch für die Fälle a, b und c ausgeführt wurde.

Im Anhang an diese Beobachtungen möge aus differential-diagnostischen Gründen noch ein Fall Erwähnung finden, dessen klinisches Bild vorerst den Gedanken an eine Paget-Affektion aufkommen ließ, der aber bei genauer Untersuchung sich als ein differentes, wie uns aber scheint, sehr seltenes Krankheitsbild erwies.

Fall e. Histol. Prot. 4725. Jugendliche, ca. 25jährige Frau. An der rechten Mamilla eine nässende, kaum hellerstückgroße, deutlich infiltrierte Erosion. Der erste klinische Eindruck ließ eine extragenitale Sklerose nicht ausschließen.

---

[1]) Für die Überlassung dieses Falles sind wir Herrn Prim. Dr. *Königstein* sowie seinem Assistenten Dr. *Urbach* zu besonderem Dank verpflichtet.

Spirochätenbefund sowie die WaR. negativ. Keine regionären Drüsen. Brustdrüse frei.

Histologisch: Epidermis teilweise erhalten, sonst aber das Gewebsstück, bestehend aus zahlreichen drüsigen Gebilden verschiedenster Form, von hochgradig papillärem Bau. Die Auskleidung derselben besteht meist aus einer doppelten Lage von Epithelzellen, wobei aber durch Wucherungsvorgänge oft mitunter ein Drüsenlumen vollständig von Epithelzellen erfüllt ist. Nach außen von Bindegewebe umschlossen, das auch in die papillären Excrescenzen hineinzieht. An keiner einzigen Stelle ein Einbruch des epithelialen Gewebes in die Cutis. In der epithelialen Wandauskleidung, vor allem in jenen drüsigen Gebilden, welche der Epidermis am meisten benachbart liegen, eine Umwandlung der sonst zylindrischen Zellen in mehr polygonale, ihr Protoplasma mit Eosin intensiver tingiert, an einzelnen Stellen Auftreten von Keratohyalin: Metaplasie.

Dieser Fall fand nur deswegen eine kurze Erwähnung, weil im klinischen Bilde die Möglichkeit gegeben war, auch an eine Paget-Erkrankung zu denken. Die histologische Untersuchung ergab aber einen cystischen, papillären Tumor, zweifelsohne von den Ausführungsgängen der Mammadrüse ausgehend, so daß von einem Cystoma papilliferum gesprochen werden muß, das in der Cutis gelegen, klinisch stellenweise oberflächlich erodierte und auch eine Metaplasie der epithelialen Auskleidung zeigte.

Den im letzten Abschnitt mitgeteilten 4 Fällen — der 5. Fall nimmt eine Sonderstellung ein — kommen sowohl im *negativen als im positiven Sinne gemeinsame Momente* zu. In *negativer Hinsicht* fehlt sowohl klinisch als auch histologisch der direkte oder auch indirekte Nachweis eines in der Nachbarschaft der Paget-Erkrankung gelegenen Drüsenkrebses. Es handelt sich bei den ersten 3 Fällen um eine mamilläre und beim 4. Falle um eine extramamilläre Lokalisation. *In positiver Hinsicht* sind die 4 Fälle durch den histologischen Befund ausgezeichnet, bei dem sich eine besondere Schwierigkeit in der Frage ergibt, ob man die Erkrankung bereits als Carcinom bezeichnen darf oder nicht. Denn vergleicht man die meist mitgetroffene normale Epidermis mit der erkrankten, so treten gewiß weitgehende Veränderungen in den Zellen zutage. Ihre Kerne erscheinen polymorph, ihre Affinität zu den Farbstoffen ist eine intensive, eine Umlagerung in den einzelnen Schichten hat zweifellos stattgefunden. Aber gerade jenes Moment, welches die Diagnose Carcinom ausmacht, das schrankenlose Einbrechen in die Tiefe, ist nicht nachweisbar. Diese Gründe scheinen uns die Berechtigung zu bieten, diese Fälle von den übrigen abzutrennen und mit der Bezeichnung „*präcarcinomatöse Paget-Erkrankung*“ zu benennen. Rollt man auch bei diesen 4 Fällen die Frage nach der Pathogenese auf, so kann sie natürlich nur in einer Erkrankung des Oberflächenepithels gesucht werden. Und in diesem Sinne dürfte in dem chronischen Entzündungszustand, welcher in allen diesen Fällen unter der Diagnose eines chronischen Ekzems lange Zeit hindurch bestand, die Ursache für eine atypische Epithelproliferation zu erblicken sein.

Was nun ist die Paget-Zelle?

Die einen erblicken in ihr eine Carcinomzelle, andere lehnen diesen Standpunkt ab. Aber auch die Vertreter der ersten Gruppe sind untereinander nicht einig. Denn während z. B. *Karg, Benjamins, Erhardt, Lindt, Matzenauer* in der Paget-Zelle eine Carcinomzelle des *Plattenepithels* sehen, erblicken *Jakobäus, Schambacher, Ribbert, Kyrle* u. a. in diesen Gebilden intraepidermoidal wuchernde Zellen eines *Drüsenkrebses. Kreibich* sieht in den Paget-Zellen anaplastische Melanoblasten mit erloschener Pigmentbildung. *Audry* faßt den Paget als Hautnaevocarcinom auf, tritt also für die Naevusnatur der Paget-Zellen ein.

Hannemüller und *Landois* vertreten nun einen ganz anderen Standpunkt. Nach ihrer Meinung entstehen die Paget-Zellen durch veränderte Osmose und Diosmose, welche eine Protoplasmaquellung zur Folge haben, wodurch dann schließlich das homogene Aussehen der einzelnen Zellen hervorgerufen wird. Für ihre Ansicht bringen sie auch verschiedene Gründe und kommen zu dem Schluß, daß Carcinomzellen und Paget-Zellen einander *so unähnlich* sind, wie es nur *zwei* Zellarten sein können, daß also *die Paget-Zellen mit den Krebszellen nichts zu tun haben.*

Diese Ansichten *Hannemüllers* und *Landois* können wir *nicht akzeptieren.* So einfach, wie diese Autoren die Trennung zwischen Krebszelle und Paget-Zelle durchführen, liegen die Verhältnisse keineswegs, was sich schon daraus ergibt, daß eine so große Zahl der namhaftesten Forscher für die Carcinomnatur der Paget-Zelle eingetreten sind. Auf Grund unserer ganzen Einstellung zur Paget-Frage müssen wir uns dieser letzteren Ansicht anschließen und es erübrigt sich denn nur noch die Beantwortung der Frage, handelt es sich bei der Paget-Zelle um ein *verändertes Plattenepithel,* also eine in loco entstandene Form oder um eine *eingewanderte Zelle.*

Für die Mehrzahl unserer Fälle, die wir in der Gruppe „metastatische Paget disease" besprochen haben, *muß in der Paget-Zelle eine nach aufwärts verschleppte Carcinomzelle erblickt werden,* herstammend von einem Carcinom der Brustdrüse, resp. des Ausführungsganges. Bei jenen wenigen Fällen, in denen es sich um einen extramamillär gelegenen Paget handelt, wird, wenn er in die Gruppe der metastatischen Formen gehört, der primäre Drüsenkrebs sich finden lassen, wie unser Fall 10 zeigt, wobei aber die Hautdrüsen selbst keine Rolle spielen. Diese besondere Art der Metastasierung soll bei der ihr für die Entstehung der ganzen Erkrankung zukommenden Bedeutung noch eine kurze Besprechung erfahren.

Normalerweise erfolgt die Verschleppung der Carcinomzellen beim Drüsenkrebs der Mamma auf dem Wege des Lymphstromes in die regionären Lymphknoten, also *zentripedal.*

Andererseits findet sich aber noch eine klinische Form der Metastasierung beim Mammakrebs: Das disseminierte Auftreten von Tochterknoten, die lentikuläre Form und das flächenhafte Befallensein der Haut, der cancer en cuirasse. Bei diesen klinischen Formen muß eine andere Art der Metastasierung vorliegen: *eine zentrifugale.*

Diese zentrifugale Verschleppungsart muß auch beim Morbus Paget sich abspielen, wobei jedoch nicht zu entscheiden ist, auf welchem Wege die Carcinomzelle transportiert wird, ob auf dem Wege des Lymphstromes, dem des Blutes oder durch den Milchstrom.

Durch diese zentrifugale Art der Verschleppung läßt sich die Dissemination von einzelnen Krebselementen in die Cutis erklären, während bei einem zentripedalen Vorgang immer ein Zuströmen der eingebrochenen Carcinomzellen und damit eine zirkumskripte Art der Metastasierung sich ergibt.

Ungeklärt bleibt dabei, wie betont, die Hautveränderung insofern, als bei sichergestellter zentrifugaler Progredienz nur in einer Anzahl von Fällen die Pagetsche Erkrankung tatsächlich in Erscheinung tritt.

Da wir aber auch eine zweite, allerdings kleine Gruppe von *präcarcinomatösen Paget*-Erkrankungen aufgestellt haben und für dieselbe gerade das Fehlen jeder carcinomatösen Erkrankung im Drüsenparenchym als eines der wichtigsten Kriterien betonten, so müssen die *Paget-Zellen* in diesen Fällen eine *andere Herkunft* haben. Bei ihnen handelt es sich auch um *Carcinomzellen*, aber nicht um metastatisch verschleppte, sondern um lokal *aus dem Plattenepithel entstandene.*

Damit glauben wir, wenn uns auch der Standpunkt *Hannemüllers* und *Landois* als nicht akzeptabel erschien, wenigstens in einer Teilfrage zu einem Kompromis gelangt zu sein.

Von den der Arbeit zugrundeliegenden 17 Fällen sind 16 auf Grund der eingangs gegebenen Kriterien als Paget-Erkrankung zu bezeichnen; der 17., welcher im ersten Moment vielleicht als hierhergehörig imponierte, hat sich bei der histologischen Untersuchung als zystisches papilläres Cystom herausgestellt. Von diesen 16 Fällen hatten 14 den typischen Sitz im Bereiche der Mamilla, gehören also in die Gruppe der mamillären Paget-Erkrankung, bei 2 Fällen handelt es sich um eine andere Lokalisation, einmal am Labium majus, einmal in der Gegend des Anus, also eine extramamilläre Form.

Unter dem Gesichtspunkte der Pathogenese der Paget-Erkrankung trennen sich die Fälle wieder unschwer in 2 Gruppen:

1. in solche, bei welchen ein einwandfreies Carcinom festzustellen oder auf Grund bestimmter Kriterien sehr wahrscheinlich ist, 2. in solche, bei welchen es sich überhaupt nicht mit Sicherheit feststellen läßt, ob bei dem Prozeß ein Carcinom bereits vorliegt, so daß man von carcinomatösen und präcarcinomatösen Paget-Erkrankungen sprechen kann.

Die *präcarcinomatöse Paget-Erkrankung scheint im Verhältnis zur carcinomatösen relativ selten zu sein*; ergibt sich doch aus unserer Beobachtung allein ein Verhältnis von 1 : 4. Wir haben es bei den ersteren mit einer reinen Erkrankung des Deckepithels zu tun, deren Heilungs-

aussichten bei zweckmäßiger Behandlung — ausgedehnter Exzision, Anwendung einer Strahlentherapie — als gute zu bezeichnen sind.

In der weitaus überwiegenden Anzahl der Fälle handelt es sich aber *bei der Paget-Erkrankung bereits um einen carcinomatösen Prozeß.* Auch bei dieser zweiten Form muß nicht unbedingt eine Lokalisation an der Brust vorliegen, sondern auch an anderen Körperstellen — in unserem Falle 10 im Analbereiche — ist die gleiche Möglichkeit des Auftretens gegeben. Für diese Fälle von festgestelltem Carcinom hat die *Frage nach der Pathogenese* eine ganz besondere Bedeutung. Bei Verfügung über reichliches Untersuchungsmaterial wird in vielen dieser Fälle in der Tiefe sich ein Drüsenkrebs nachweisen lassen. In einer anderen Anzahl von Fällen ergeben sich aber histologische Befunde, die den berechtigten Schluß auf einen Drüsenkrebs gestatten, der vielleicht der Untersuchung entging. Die Unwahrscheinlichkeit, die Ursache für diese carcinomatösen Erkrankungen im Deckepithel zu suchen, haben wir bereits erwähnt und es würde sich demnach nur mehr darum handeln, eine andere Erklärung in positivem Sinn für den Ablauf der ganzen Erkrankung zu geben.

Für diese Fälle trifft der von *Jakobäus* erstmalig geäußerte, von *Ribbert* mit besonderer Energie vertretende Standpunkt zu, *im Drüsenkrebs die primäre Veränderung* und *in der Paget-Erkrankung eine besondere Art eines Metastatasierungsvorganges* (*centrifugale Verschleppung*) zu erblicken. Gegen diese Ansicht besteht allerdings der *Einwand,* warum bei diesem öfter festzustellenden Metastasierungsweg *nur vereinzelt* das klinische und anatomische Bild der Paget-Erkrankung resultiert.

Ein *zweiter Einwand* wäre vielleicht der, daß es doch gelingen müßte, das in der Tiefe gelegene Carcinom klinisch zu eruieren, da es doch *zeitlich dem Auftreten der Paget-Erkrankung in der Haut vorangehen* müßte. Diesem Einwand gegenüber möchten wir den Fall 9 erwähnen, bei dem weder klinisch noch vorerst pathologisch-anatomisch der Nachweis eines primären Carcinoms gelang und bei dem doch die zweite Untersuchung der *ganzen Mamilla* ein *Carcinom* in den Drüsenausführungsgängen ergab.

Ein *dritter Einwand* könnte auf der oft *jahrelangen Dauer* einer Paget-Erkrankung fußen, ein Umstand, welcher mit dem Vorhandensein eines primären Drüsenkrebses schwer in Einklang gebracht werden könnte. Diesbezüglich möchten wir *gerade in der mitunter so langen Dauer einen Grund für die Richtigkeit unserer pathogenetischen Vorstellung erblicken.* Denn *handelt es sich beim Paget um eine bestimmte Metastasierungsrichtung gegen die Oberfläche zu, dann ist dies jedenfalls eine Art der Verbreitung, die quoad vitam günstiger zu beurteilen* ist als der normale zweite Weg der Metastasierung in die regionären Lymphknoten. Und daß es sich um einen solchen, nicht gewöhnlichen Weg der

Metastasierung beim Paget zum mindesten handeln kann, dafür spricht der Fall 10, der sich durch die lange Dauer seines Verlaufes auszeichnete: bei nachgewiesenem Rektumcarcinom Paget-Erkrankung im Bereiche der Analhaut, jedoch selbst bei der Obduktion noch Freibleiben der Lymphdrüsen in der Tiefe, welche doch bei einer solchen Erkrankung sonst zu allererst befallen zu werden pflegen. Wird aber bei einer solchen Metastasierungsrichtung auch noch, z. B. an der Mamilla, ein größerer operativer Eingriff vorgenommen, so ist es verständlich, daß bei Sitz des primären Carcinoms oberflächlich in den Milchdrüsenausführungsgängen tatsächlich eine Dauerheilung eintritt.

Faßt man alle diese Gründe zusammen, so kann bei einer großen Anzahl von Paget-Erkrankungen die ungezwungenste Erklärung im Auftreten eines Carcinoms — sei es bei mamillärer Lokalisation in der Mamma, bei perianaler Lokalisation im Darmtrakt — im Parenchym oder den Ausführungsgängen gefunden werden, so daß wir uns für diese Fälle dem Ribbertschen Standpunkt, als den für uns als am zweckmäßigst erscheinenden, anschließen möchten.

Zusammenfassung.

Für die Paget disease kommt sowohl eine mamilläre als auch eine extramamilläre Lokalisation in Frage. In einer kleinen Anzahl von Fällen handelt es sich dabei um eine präcarcinomatöse Erkrankung mit günstiger Verlaufsprognose, in der überwiegenden Anzahl von Fällen findet sich gleichzeitig ein Drüsenkrebs. Für diese Fälle hat die Ribbertsche Erklärung, in der Paget-Erkrankung einen bestimmten metastatischen Vorgang eines in der Tiefe liegenden Drüsencarcinoms zu erblicken, *die größte Wahrscheinlichkeit.*

Literatur.

Davis, Royal Society of Medic. 17. X. 1912. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **115**, 413. — *Depage* and *Wile*, Ann. de la soc. belg. de chir. **3**. 1894. — *Dubreuilh*, Brit. journ. of dermatol. 1901. — *Fabry* und *Trautmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **69**, 37. — *Fordyce*, The Journ. of cut. dis. incl. syph. **23**, Nr. 5. — *Fox, C.*, e *Macleod*, Brit. journ. of dermatol. 1904,. **16**. — *Hannemüller* und *Landois*, Beitr. z. klin. Chirurg. **60**, 296. — *Hartzell*, Journ. of cut. dis. incl. syph. August 1910. — *Jadassohn* in J. Darier, Grundriß der Dermatologie 1913. — *Jungmann* und *Pollitzer*, Dermatol. Zeitschr. **11**, 392. — *Kaufmann*, Lehrbuch der spez. pathol. Anat. 1922. — *Kreibich*, Berl. klin. Wochenschr. **49**, 2193. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **83**, 187. — *Matzenauer*, Mon. f. prakt. Derm. **35**, 205 (daselbst frühere Literatur). — *Ribbert*, Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 42. — *Schambacher*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **80**, 332. — *Sequeira*, Royal Soc. med. London 1920. — *Sheild*, Brit. journ. of dermatol. 1897. — *Tarnowsky*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1891. — *Tschlenoff*, Dermatol. Zeitschr. 1905. — *Unna*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **3**. 1905. — *Winfield*, Mon. f. prakt. Derm. 1896. — *Zieler*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1904. — *Zieler*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Jena 1914. — *Zieler*, Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1924.

(Aus den Ambulatorien für Haut- und Geschlechtskranke des Wiener allgemeinen Krankenhauses [Hofrat Prof. Dr. *S. Ehrmann*] und des Verbandes der Genossenschaftskrankenkassen in Wien [Dozent Dr. *A. Perutz*].)

Zur Pathogenese der Livedo racemosa (Ehrmann).

Von

Privatdozent Dr. **Alfred Perutz** (Wien) und Dr. **Hans Kaiser** (Bad Hall).

(Eingegangen am 30. September 1924.)

In der Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft vom 26. X. 1922 stellte der eine von uns eine Patientin vor, die an progressiver Paralyse mit Veränderungen an der Haut litt, die dem klinischen Bilde der von *Ehrmann* zuerst beschriebenen Livedo racemosa entsprachen.

Krankengeschichte: 48 jährige Frau; vor 29 Jahren Lues, damals zwei Schmierkuren , seit ca. 1 Jahr progressive Paralyse. An der Haut beider Gesäßbacken, am linken Fuß und an beiden Händen Erscheinungen von Livedo racemosa. Status psychicus: Depressive melancholische Form der progressiven Paralyse. Mehrere Suicidversuche. Verschiedene andere psychische Defekte; schließlich der Psychiatrischen Klinik in Wien überwiesen, wo sie einer Malariakur unterzogen wurde.

Status somaticus: Grazile, große Frau. Pupillen auf Licht und Akkommodation starr. Patellarreflexe fehlen. Romberg positiv. WaR. positiv.

Von der Gesäßgegend abwärts steigend, links bis an die Knöchelgegend reichend, rechts nur bis zur Kniekehle eigentümlich blauviolettes, dentridisch verzweigtes, grobmaschiges Netzwerk. Die von diesem Netz eingeschlossenen Hautpartien zum Teil normal gefärbt, zum Teil etwas blasser. Die Verzweigung des Netzwerkes ist derart, daß von einem stärkeren Hauptast kleinere, feinere Seitenzweige abgehen, die teils miteinander konfluieren, teils plötzlich abbrechen und blind enden. Die ganze Hautaffektion unscharf begrenzt, verwaschen. Der Hauptast nicht gerade, sondern ist mehrfach geknickt, in seiner Hauptachse gebogen, bricht plötzlich ab, um tiefer wieder mit denselben Charakteren zu erscheinen. Die dendritischen Ausläufer lassen einen deutlichen Zusammenhang miteinander erkennen, auch diese Nebenäste spalten sich noch in kleinere Nebenästchen auf. Die Haut beider Hände und Vorderarme zeigt ähnliche Erscheinungen. Die übrige Haut frei von pathologischen Veränderungen, ebenso die Schleimhäute. Die Hautzeichnung läßt sich durch Temperaturunterschiede nicht beeinflussen. Diagnose: Livedo racemosa.

Bei der Durchsicht der Literatur (s. Verzeichnis[1])], fiel uns auf, daß die Livedo racemosa fast immer mit Livedo calorica vergesellschaftet ist, so daß die Vermutung nicht von der Hand gewiesen werden kann, daß

---

[1]) In einem von *Brünauer* vorgestellten Fall fand sich eine L. r. luetica mit Congelatio kombiniert.

beide Gefäßschädigungen in einem ursächlichen Zusammenhang stehen müssen[1]). Während aber die Livedo calorica eine vorübergehende Insuffizienz des oberflächlichen Gefäßapparates darstellt, die ohne anatomische Veränderungen einhergeht, ist die Livedo racemosa eine dauernde Schädigung eines Teiles des peripheren Gefäßnetzes, bei der man histologische Veränderungen findet, die diese Affektion hinlänglich charakterisieren.

Aus den Untersuchungen von *Ehrmann*, *Peller*, *Urbach*, *Polak*, *Waelsch* u. a. geht hervor, daß es sich um Schädigungen der Gefäßwandungen im Sinne einer Endarteriitis und Endophlebitis handelt. Demgegenüber stehen die negativen histologischen Befunde von *Alexander* und *Hess* und *Kerl*.

Auch wir haben bei unserem Falle eine histologische Untersuchung der erkrankten Hautgefäßpartie vorgenommen, wobei wir nach dem Vorschlage *Ehrmanns* bis in die tiefsten Schichten der Subcutis eingingen. Wir fanden ein perivasculäres Infiltrat in den oberflächlichen und tieferen Schichten der Haut mit Erweiterung der Gefäße. In den Gefäßen der tieferen Schichten der Cutis und der Schweißdrüsenschicht sind stellenweise endarteriitische Veränderungen, Wucherungen der Intima und Verengung des Lumens zu sehen.

Wie verhält es sich nun mit der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung?

Urbach stellte in seiner Arbeit zur Pathogenese der Livedo racemosa die von den einzelnen Autoren beschuldigten ätiologischen Momente übersichtlich in Tabellenform zusammen und kam zu dem Ergebnis, daß von 41 Fällen 20 Luetiker betroffen haben. Davon sind nur 14 Fälle reine Lues, während in den weiteren 6 Fällen neben Lues noch eine andere Schädigung nachweisbar war. Nehmen wir noch die zwei inzwischen aus der *Jadassohn*schen Klinik von *Perlemann* mitgeteilten Fälle dazu, bei denen keine Lues nachzuweisen war, und weiter den von *Brünauer* beobachteten, obenerwähnten Fall, der eine sichere Lues aufzuweisen hatte, so finden wir das Verhältnis 23 Nichtlues gegen 21 Lues, d. i. 47,73% Lues. Wenn wir die reinen Luesfälle ohne sonstige für Livedo racemosa in Betracht kommende ätiologische Faktoren (14 Fälle) rechnen, so ergeben sich 32,50% Lues.

Die Lues kommt daher in 32,50 bis 47,73% der Fälle als auslösendes Moment in Betracht. Die ursprüngliche Ansicht *Ehrmanns* von der rein luetischen Ätiologie der Affektion ist demnach *nicht ohne weiteres abzuweisen.*

Zur weiteren Klärung dieser Frage kommt aber neben dem ätiologischen noch der prädisponierende Faktor in Betracht. Es wurde bereits eingangs erwähnt, daß Livedo racemosa und Livedo calorica sehr häufig gleichzeitig auftreten. Es war nun zu untersuchen, ob dieser Befund nur ein zufälliger ist oder ob hier ein innigerer Zusammenhang nachgewiesen werden kann.

[1]) Von der Literaturbesprechung sowie von der Reproduktion des histologischen Materiales mußte Abstand genommen werden.

Wir haben nun versucht, die oberflächlichsten Gefäße pharmakodynamisch zu prüfen. Wir verabreichten gewisse pharmakologische Reagentien intracutan und beobachteten die sofortige Reaktion.

1. Von einer Adrenalinlösung 1 : 1 Million wurde 0,1 ccm intracutan in den Hautstellen der Umgebung der Livedo racemosa appliziert. Es trat sofort die von *Groër* und *Hecht* beschriebene Vasoconstrictorenreaktion auf. Ebenso war 2. die Coffeininjektion (nach *Groër* und *Hecht*, 0,1 ccm 10proz. Coffein. natriobenzoicum) normal. 3. Amylnitrit, lokal in die Haut gerieben, war ohne Wirkung. Wohl trat auf Einatmen von Amylnitrit eine periphere Gefäßerweiterung auf. 4. Chloräthyl, lokal appliziert, bewirkte nach vorangegangener Anämie eine deutliche Hyperämie.

Diese Reaktionen blieben aber nur auf die Gefäße beschränkt, die dem Aussehen nach nicht als krank zu bezeichnen waren, während diejenigen Gefäße die das Substrat des Krankheitsbildes Livedo racemosa ausmachten, bei dieser Prüfung unbeeinflußt blieben, so zwar, daß auf *Adrenalineinwirkung* durch Abblassen der Umgebung die stark erweiterten erkrankten Gefäße um *so deutlicher hervortraten.* Auch *Amylnitrit* bewirkte einige Zeit nach der Einatmung in der Livedo racemosa Zeichnung der oberen Extremität *ein Verwischen des Krankheitsbildes.*

Analysieren wir diese Erscheinungen: *Die Vasomotoren funktionieren normal,* denn das zentral wirkende Amylnitrit beeinflußt im Sinne einer Erweiterung das oberflächliche Gefäßnetz; das lokal applizierte Adrenalin bewirkt prompt eine Vasokonstriktion resp. Anämisierung im Bereiche der Applikationsstelle. Da der Angriffspunkt des Adrenalins ein peripherer ist, also entweder direkt die sympathischen Nervenfasern oder ihre Enden im Muskel selbst (Myoneuraljunktion), ohne den Muskel selbst zu beeinflussen, erregt und Coffein eine periphere Wirkung im Sinne einer Weiterung der Vasomotoren zeigte, müssen wir schließen, daß die *Vasomotoren sowohl zentral als auch peripher normal funktionierten.* Da aber nicht anzunehmen ist, daß in einem so klein umschriebenen Hautbezirke die papillären und subpapillären Gefäße eine andere Nervenversorgung als die cutanen und subcutanen Gefäße haben, müssen wir annehmen, daß es sich bei der *Livedo racemosa um muskuläre Schädigungen des subcutanen Gefäßnetzes handelt.*

Wie früher erwähnt, ist das Zusammentreffen von Livedo racemosa und Livedo calorica ein so häufiges, daß man eine zufällige Koinzidenz der beiden Zustände nicht gut annehmen kann. Es muß demnach bei beiden eine *gemeinsame Ursache* bestehen und als solche wäre, ganz allgemein gesagt, die *Labilität des peripheren Gefäßnetzes* anzusehen, was der *konstitutionellen Komponente* im Sinne von *Heß* und *Kerl* entspricht. Dafür spricht auch noch die häufige Vergesellschaftung von Akrocyanose, lokale Hyperidrosis und Livedo calorica.

Bei diesen Individuen handelt es sich um eine *Tonusstörung* des peripheren Gefäßsystems im Sinne einer *Schwäche* oder *Hypotonie.* Während nun beim normalen Gefäßtonus das Gefäß auf einen adäquaten Reiz

durch Kontraktionen mit Austreiben seines Inhaltes reagiert, ist beim hypotonischen Zustand der gleiche Reiz unterschwellig, d. h. es erfolgt keine oder eine nur mangelhafte Kontraktion. Diese *Hypotonie*, bedingt durch eine *konstitutionelle Anomalie*, kommt in Form einer *Hyperämie* zum Ausdruck, welche wieder die Voraussetzung für das Entstehen der Livedo calorica ist. Der Kältereiz bewirkt eine Kontraktion der periphersten Gefäßverzweigungen. Das Blut wird in die tieferen und zentraler gelegenen Gefäße hineingepreßt und führt zu einer Ausweitung derselben, die sich nicht ausgleichen läßt, da diese Gefäße eine Störung ihrer Contractilität haben. Die Folge davon ist das Zustandsbild der Livedo calorica; ein Abwechseln anämischer Hautpartien mit livid verfärbten. Ein jetzt einsetzender Wärmereiz wird eine diffuse Rötung auslösen. Die Livedozeichnung wird verwischt, ein neuer Beweis dafür, daß die *Vasomotoren intakt* sind und daß es sich dabei um eine *Störung im muskulären* Apparate handelt.

Kommen nun bei einem derartig disponierten Individuum Schädigungen (Alkohol, Lues, bakterielle Toxine) *hinzu, so greifen sie den Locus minoris resistentiae, d. i. den a priori geschwächten Gefäßmuskerlapparat* an und bedingen schließlich anatomisch nachweisbare Veränderungen.

Erfahrungsgemäß spielt sich der Prozeß der Livedo calorica und der Livedo racemosa in den tieferen Hautgefäßnetzen ab.

Wie können wir uns dies erklären? Der anatomische Aufbau des capillaren und präcapillaren Gefäßsystems gibt uns dafür einen Fingerzeig. Die contractilen Elemente der capillaren Gefäße sind als die Ausläufer des Vasomotorenapparates anzusehen, welche nach den Untersuchungen *Mayers* mit Zellen, die an Faßbinderreifen erinnern, die Capillaren umschlingen. Die Kontraktionen der anderen Gefäße kommen durch das Spiel der Gefäßmuskulatur zustande. *Da die Noxe muskulär* angreift, kann eine Schädigung nur bei denjenigen Gefäßen erfolgen, die eine muskuläre Schicht enthalten.

Resümieren wir unsere Anschauungen, so müssen wir sagen, daß auf Grund der *pharmakologischen Untersuchungen der Gefäßnervenapparat* bei der *Livedo racemosa* und *Livedo calorica intakt* ist, daß aber die *Gefäßmuskelschichte* infolge einer Noxe *insuffizient ist*, welche sich in Form einer Hypotonie äußert. Während nun bei der Livedo calorica diese Gefäßmuskelinsuffizienz ein reparabler, daher vorübergehender Zustand ist, stellt die Livedo racemosa eine tiefgreifendere, irreparable Schädigung mit charakteristischem anatomischem Substrat dar.

Als Gegenüberstellung gegen Schädigungen im Gefäßmuskelapparat kommen jene Störungen des Vasomotorenapparates in Betracht, bei welchen durch Vasomotorenreizung Gefäßspasmen zustande kommen, welche uns als intermittierendes Hinken und in weiterer Konsequenz als Raynaudsche Gangrän bekannt sind.

Zusammenfassend können wir sagen:

1. Die Ätiologie der Livedo racemosa *Ehrmann kann* Lues sein, doch kommen ebenso eine Reihe anderer Momente (Alkohol, Tuberkulose, Infektionen) in Betracht.

2. Voraussetzung ist eine konstitutionelle Disposition des Gefäßsystems; die Livedo racemosa ist in einem hohen Prozentsatz mit Livedo calorica kombiniert.

3. Die Schädigung, dir für das Zustandekommen dieser Affektionen verantwortlich zu machen ist, greift nicht die Vasomotoren, sondern den Gefäßmuskelapparat an. Nur jene Gefäße der tieferen Hautschichte, die eine Muskelschichte haben, können an Livedo racemosa erkranken.

Literatur.

Alexander, Dermatol. Wochenschr. **53**, 1918. — *Brünauer*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **13**, 333. — *Ehrmann*, Verhandl. d. Dtsch. Kongresses f. inn. Med. 1908; Wien. med. Wochenschr. 1907, Nr. 16; Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**. — *Grosz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **137**. — *Hess* und *Kerl*, Dermatol. Zeitschr. **33**. 1921. — *Kren*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**. — *Lehner* und *Kenedy*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 325 (Literatur). — *Mayer*, Anat. Anz. 1902. — *Miyake*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. 1922, Nr. 8. — *Peller*, Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 44. — *Perlemann*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**. — *Polak*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, 193 (Literatur). — *Urbach*, Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 44.

(Aus der Abteilung für Dermatologie und Syphilidologie des Krankenhauses der Stadt Wien. — Vorstand: Prof. Dr. *Otto Kren.*)

Ein Beitrag zum Lupus erythematodes der Mundschleimhaut.

Von

Dr. **Clark W. Finnerud,** Chicago,

of the department of dermatologie, Rush Medical College.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. Juni 1924.)

Während wir an der Haut eine gewisse Polymorphie der Erscheinungsformen des Lupus erythematodes konstatieren können, sind die Symptome, die das Leiden an der Schleimhaut der Mundhöhle setzt, viel einfacher.

Allerdings wird diese Lokalisation lange nicht so häufig beobachtet als an der Haut. *Trautmann* zählt bis 1911 im ganzen bloß 90 Schleimhautfälle, wovon bloß 84 der chronischen Form angehören, während 6 Fälle dem L. e. acutus entsprechen, auf den hier überhaupt nicht eingegangen werden soll. *Smith* fand die Schleimhaut in 100 Fällen 28 mal befallen, *Culver* 27 mal. *Kren* findet diesen Prozentsatz nach seinem Wiener Material für zu hoch gegriffen. In den letzten Jahren beschäftigten sich außer den genannten Autoren noch *Sibley, Norsk, Nobl, Abramowitz, Ledermann, Haslund* mit dem L. e. der Schleimhaut. Trotzdem ist das klinische Bild seit den Arbeiten von *Dubreuilh, Smith, Capelle, Kren* und *Trautmann* kaum erweitert worden.

Was die Lokalisation der Symptome im Munde anlangt, sei auf die Statistik *Trautmanns* verwiesen, der am häufigsten die Wangenschleimhaut (43%), etwas seltener den Gaumen (32%), ganz selten Gingiva (10%) und Zunge (9%) befallen fand. Die anderen Beobachter fanden ungefähr gleiche Zahlen.

Nach den genannten Autoren bildet der L. e. an der Mundschleimhaut meist klassische Symptome, so daß die Diagnose auch bei fehlenden Hauterscheinungen nicht schwierig ist. Eine Ausnahme bilden nur die Anfangsstadien, die außer der Hyperämie noch keine weiteren Symptome erkennen lassen.

Im Nachstehenden sei nun auf eine Erscheinungsform hingewiesen, die bis nun nicht bekannt zu sein scheint. Es handelt sich um eine diffuse, fast die ganze Mundhöhle befallende Erkrankung durch L. e., die allerdings durch eine Krysolganbehandlung provoziert worden ist.

Bekanntermaßen wurde gelegentlich der Krysolganbehandlung in einigen Fällen Disseminierung eines bestehenden L. e. der Haut beobachtet. Auch Dermatitiden universeller Art sind nach Krysolgan beschrieben. Konform diesen Nebenerscheinungen auf der Haut kann

es nach Krysolgan auch zu Stomatitiden kommen. Jedoch sind Disseminierung von Schleimhautherden nach Krysolgan nicht bekannt. Im nachstehend berichteten Falle war die Schleimhaut des Mundes bei dem sonst an L. e. erkrankten Patienten frei und erkrankte ohne irgendwelche Vorerscheinungen einer sichtbaren Stomatitis, so daß ein Zusammenhang zwischen der diffusen Erythematodesform und einer als Basis dienenden Stomatitis nicht konstruierbar war. Immerhin schien das Krysolgan das auslösende Moment für die Ausbreitung des Erythematodes in der Mundhöhle, da andere Ursachen, wie eine interkurrente Infektion oder eine sonstige, evtl. auch nur lokale Reizung nicht vorgelegen ist.

35jähriger Mechaniker, seit 1909 Hautkrankheit, trotz mehrmaliger Behandlung nicht abgeheilt. Spitalsbehandlung 28. VI. 1923 bis 18. I. 1924[1]).

Stat. praes.: Kräftig gebaut. Nase, angrenzende Wangenpartien, beide Augenbrauenbogen und linkes Ohrläppchen von inveterierten, zentral meist deprimierten und ausgeheilten Erythematodes-Plaques eingenommen, die peripherwärts tief in die Cutis hinein infiltriert sind. Randpartien eleviert, rosarot, mit festsitzenden, trockenen Schuppen bedeckt, zum Teil von Teleangiektasien durchzogen. Hochgradige Pigmentverschiebungen. Pirquet positiv.

Therapie: Radiumbestrahlung und vom 16. X. 1923 in Wochenintervallen Krysolgan von 0,05—0,1. In toto 8 Injektionen; letzte 8. XII. 1923.

Anfangs Dezember klagt Pat. über Trockenheit und leichtes Brennen vorerst der Lippen, später auch in der Mundhöhle. Damals an den Schleimhäuten nichts Abnormes wahrnehmbar. Doch schon am 13. XII. erscheint die Schleimhaut beider Wangen trockener als normal und diffus von bläulichweißem Kolorit, als hätte der Pat. sich mit konzentriertem Alkohol den Mund gespült. Bei genauem Zusehen finden sich äußerst dicht gestellte, bläulichweiße, flach erhabene, unscharf umgrenzte und nicht distinkt, sondern verwaschen gefärbte Knötchen und Streifchen, die nirgends irgendwelche sekundäre Veränderung tragen. Die ganze Partie ist völlig gleichmäßig verändert. Gegen das Vestibulum oris, gegen die Kiefer- und Mundwinkel hin ist die befallene Zone von einem 2—3 mm breiten, nicht überall deutlich sichtbaren, ziemlich hellroten Saum begrenzt.

Über die Kieferwinkel geht die Affektion auf den weichen Gaumen über, der kleinste, weißliche Knötchen zwischen gering ektatischen Gefäßchen zeigt. Bei Palpation keine Differenz gegenüber der Norm. Der Versuch, die Erscheinung durch energisches Wischen zu entfernen, mißlingt. In beiden Kieferwinkeln die Schleimhaut oberflächlich erodiert, mit einem dünnen, gelblichweißen Belag bedeckt. Prolabium in gleicher Weise verändert. Schleimhaut trocken. Gefäßreiserchen und Epithelarboreszierungen fehlen.

19. XII. Mundhöhle mit Ausnahme des harten Gaumens und der Zungenoberfläche fast total befallen. Der Entzündungssaum am Rande flacher und blasser, vielfach auch geschwunden. Pünktchen- und Streifchenzeichnung deutlicher, zwischen Kieferwinkel und weichem Gaumen bis zu deutlicher Netzbildung gesteigert. Es macht den Eindruck, als wären hier aus der diffus-weißen Verfärbung kleine, kreisrunde Stellen ausgespart.

3. I. 1924. Die bläulichweiße Verfärbung stellenweise weniger deutlich, am harten Gaumen und in der Interdentalregion der beiden Wangen intensiver. Die

[1]) Der Pat. wurde in der Wiener dermatol. Gesellsch. in der Sitzung vom 7. II. 1924 von *Kren* demonstriert.

Pünktchen und Streifchen gröber und dichter, manchmal sogar diffus, so daß es stellenweise zu leukoplakieähnlichen Veränderungen gekommen ist, die jedoch kleinste Aussparungen normaler, resp. leicht entzündlich geröteter Schleimhaut erkennen lassen. Auch an der Lippenschleimhaut und am Lippenrot treten die Primärveränderungen zu mehr flächenhaften Plaques zusammen. Die Gingiva innen und außen in gleicher Weise befallen.

18. I. 1924. Die Erythematodesherde der Gesichtshaut wesentlich regress. Infiltration kaum mehr nachweisbar. Schleimhaut: Mit Ausnahme gewisser Stellen des Gaumens und der Zunge ist die ganze Mundschleimhaut ergriffen und intensiv blutig injiziert. Die Grenze der Erkrankung gegen die kleinen, noch normalen Schleimhautstellen scharf. Der ehemalige Entzündungssaum fast überall gewichen. Die gesamte Schleimhaut entweder zart leukoplakieähnlich, diffus bläulichweiß oder punkt- und streifenförmig verdickt. Stellenweise, so hinter den Mundwinkeln, kleine Erosionen. In diesen mitunter noch inselförmig weiße Pünktchen sichtbar. Am harten Gaumen eine circumscripte, scheibenförmige Plaque mit 2 mm im Durchmesser messenden Erosionen durchsetzt, in der Raphe bis gegen die Uvulabasis reichend. Gegen die Zahnreihe werden die Epithelverdickungen dichter, die Erosionen konfluenter. Die hinteren Teile der Zungenränder zeigen beiderseits leukoplakieähnliche Epithelverdickungen mit Verzweigungen gegen die Umgebung. Im Zentrum sind sie erodiert und stellenweise mit gelblichen Auflagerungen bedeckt. Der integrierende Bestand des ganzen Schleimhautbildes sind die weißen, punkt- und streifenförmigen, oft in Reihen angeordneten Epithelverdickungen auf entzündeter oder sogar auf erodierter Schleimhaut.

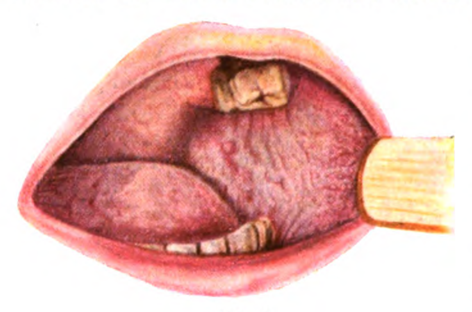


Abb. 1.

Es besteht also im mitgeteilten Falle eine Erkrankung der Mundschleimhaut, die im Detail dem uns bekannten Schleimhautbilde des L. e. entspricht, aber in der *diffusen Ausbreitung* und in der *Form des Entstehens* etwas Neues darstellt. Sicherlich hat hier das Krysolgan — wenn auch nicht sichtbar in Form einer Stomatitis den Boden für die diffuse Erkrankung des Erythematodes vorbereitet.

Reize, die den Gesamtorganismus von innen treffen, können auf der Haut Disseminierung der Erythematodes-Eflorescenzen erzeugen; diffuse Ausbreitung der Herde hingegen scheint — den L. e. acutus ausgenommen — nicht vorzukommen. Die Erkrankung auf der Schleimhaut neigt allerdings mehr zur peripheren Ausbreitung als zur Disseminierung. So ist es bekannt, daß man trotz disseminiert bestehendem Erythrematodes der Gesichtshaut zumeist nur eine oder zwei Plaques am Gaumen oder über der Wangenschleimhaut findet, welche sich dann in der Regel peripher ausbreiten, ohne zu disseminieren. Im vorliegenden Falle haben wir eine diffuse, gleichmäßige Ausbreitung vor uns, die fast die ganze Mundhöhle gleichzeitig getroffen hat. Hierin liegt das Ungewöhnliche.

Daß trotzdem ein Erythematodes des Cavum orale vorliegt, erweist sich aus den Details des Schleimhautbildes; denn, wenn auch infolge des akuten Auftretens eine gleichmäßig leukoplakieartige Verdickung des Epithels vielfach besteht, so zeigen doch größere Partien zumeist punktförmige Epithelverdickungen im Zentrum und baumartig verzweigte, mit radiären Gefäßektasien durchmengte an den Randpartien.

Differentialdiagnostisch kommen Verätzung der Mundhöhle, Stomatitis, Leukoplakie und Lichen ruber planus in Betracht.

In den Fällen *oberflächlicher Korrosion* finden wir die ganze Schleimhaut diffus geschwollen, die Zunge mit inbegriffen. Beim Erythematodes findet man doch hier oder dort eine scharfe Grenze mit hellrotem Saum. Stark ätzende Mittel verursachen Nekrosen, die differentialdiagnostisch überhaupt nicht in Betracht kommen.

Die *Stomatitiden* erzeugen unter intensiven subjektiven Beschwerden höhergradige Schwellungen, Eiterungen aus den Gingivalnischen, die der Erythematodes nie erzeugt.

Die *Leukoplakie* bildet eine meist diffuse, jedoch circumscripte Epitheltrübung ohne Gefäßerweiterung oder augenfällige Zeichen von Entzündung. Der Rand ist ohne Erhebung und verschwindet allmählich in der normalen Schleimhaut. Atrophie im Zentrum finden wir niemals, sondern im Gegenteil Epithelverdickung. Weiße Streifchen und Pünktchen fehlen. Auch die höchstgradigen Formen der Leukoplakie befallen nicht die ganze Mundhöhle, namentlich nicht den Gaumen.

Beim *Lichen ruber planus* sind die Epithelverdickungen viel konziser, viel satter in der Farbe, viel derber und meist größer. Zuweilen besteht kreisförmige Anordnung von kleinen Knötchen, die Gemmenform, die beim L. e. nie vorkommt. Die entzündliche Komponente ist viel geringer. Kleine Erosionen, die man beim Lichen ruber pemphigoides findet, sind rund, Bläschen entsprechend. Während die Patienten sich in der Regel der Existenz des Lichen ruber planus in der Mundhöhle überhaupt nicht bewußt sind, klagen die Eryhtematodes-Patienten über Brennen, Schmerzen und Trockenheit im Munde. Andere Affektionen kommen für die Differentialdiagnose kaum in Betracht.

Histologische Untersuchung 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung: Epithel verdichtet, verplumpt, in seinen Einsenkungen ungleichmäßig. Seine Höhe über den Papillen verschieden. Mancherorts die Papillen von 8—10 Lagen Epithelzellen überschichtet, während an anderen das Mehrfache erreicht wird. Es wechseln schmale mit plumpen Epithelzapfen ab. Ihre Zellen erscheinen in der Mittellage in Form und Gefüge im allgemeinen normal. Nur stellenweise etwas Ödem. Einzelne Zellen vakuolisiert, mit wandständigem Kern. Ein bis zwei Lagen keratohyalinhaltiger Zellen führen zu einer dünnen, exfoliierenden Hornschicht. Hin und wieder geht das Epithel auch direkt in eine parakeratotische Schicht über.

Zwischen den Retezellen wenige Wanderzellen. Basalschicht stellenweise zerklüftet. Ihre Zellen mitunter isoliert, auseinandergerissen, vielfach ihrer länglichen Form beraubt und kubisch oder polygonal.

Knapp unter dem Epithel ein dichtes Infiltrat, gegen die tieferen Schichten des Bindegewebes ziemlich scharf abschneidend mit nur wenigen, perivasculär angeordneten Infiltratzügen nach der Tiefe. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe stellenweise durch das Infiltrat verwischt.

Das Infiltrat selbst besteht aus einer dichten Anhäufung von Rundzellen mit wenigen Bindegewebskernen. An der unteren Grenze des Infiltrates relativ reichlich Mastzellen, die in den oberen Schichten fehlen. An der Grenze des Infiltrates einzelne Plasmazellen eingestreut. Andere Zellformen finden sich nicht vor. Die Capillaren ein wenig erweitert. Die elastischen Fasern zum Teil durch das Infiltrat verdrängt und zum Schwinden gebracht, so daß stellenweise nur Reste vorhanden sind. Degenerative Erscheinungen in Schollenform nicht zu konstatieren.

Das Gewebsbild entspricht der von *Kren* und *Halsund* entworfenen Beschreibung des L. e. der Schleimhaut.

Man muß also außer der bekannten Plaquesform des L. e. auf der Mundschleimhaut noch eine diffuse Form annehmen. Allerdings ist diese Form in unserem Falle unter der Einwirkung von Krysolgan entstanden, von dem man weiß, daß es unter Umständen Irritation eines bestehenden L. e. bewirken kann.

Literatur.

Abramowitz, Case presentation. Transact. of New York acad. of med. Derm. sec., Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 6, S. 815. 1922. — *Culver*, Lupus erythematosus der Schleimhaut. Dermatol. Wochenschr. **62**, 369. 1916. — *Gaucher*, Lupus erythemateux de la face et de la langue. Soc. franc. de derm. et de la syph. **18**, 1, S. 242. 1907. — *Haslund*, Über das Vorkommen von Lupus erythematosus auf dem Prolabium der Lippen und der Schleimhaut des Mundes. Dermatol. Zeitschr. **23**, 705. 1916. — *Kren*, Über Lupus erythematodes des Lippenrots und der Mundschleimhaut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **83**. 1906. — *Kren*, Über Schleimhauterkrankungen der Mundhöhle bei einigen Dermatosen. Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. 1910, Nr. 1, S. 44. — *Lack*, Royal Soc. of med., Laryng. sec. 1908, ref. Internat. Zentralbl. f. Ohrenheilk. **7**, 219. 1909. — *Ledermann*, In Mischs Lehrbuch der Grenzgeb. f. Med. u. Zahnheilkunde. — *Nobl*, Demonstration. Ref. Wien. klin. Wochenschr. **26**, 196. 1913. — *Norsk*, Ein Fall von Lupus erythematosus der Mundschleimhaut. Hospitalstidente **65**, Nr. 28. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 459. 1923. — *Sibley*, Case presentation. Brit. journ. of dermatol. 1914, S. 100. — *Trautmann*, Die Krankheiten der Mundhöhle und der oberen Luftwege bei Dermatosen. Monographie. Wiesbaden 1911.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *G. Riehl.*)

Über Drüsennaevi.

Von

L. Arzt und L. Kumer.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Oktober 1924.)

Unter den Hautgeschwülsten bieten besonders diejenigen, die nicht einen einfachen Bau besitzen, sondern aus den Bestandteilen mehrerer Keimblätter sich zusammensetzen, mit Rücksicht auf ihre Histogenese besonders interessante Befunde. In der letzten Zeit kamen an unsere Klinik *3 Fälle* zur Beobachtung, die schon — teilweise wenigstens — in ihrer *klinischen Erscheinungsform Besonderheiten* aufweisen, so daß die Diagnose auf bedeutende Schwierigkeiten stieß. Auch die *histologische Untersuchung* ergab einen ganz eigentümlichen Aufbau.

Fall 1. N. M. 49jähr., bisher immer gesunde Patientin; seit Geburt an der rechten Schläfe himbeergroße Knoten, bis vor 3 Jahren vollständig unverändert. Seither bedeutendes Wachstum.

Status: Tumorgröße 5: 11 cm, nach abwärts konvex. Geschwulst nach abwärts bis an eine Linie: Lidspalte, Gehörgang reichend, nach aufwärts überschreitet sie nur geringgradig die Haargrenze. Prominenz 2—3 cm. Basis viel schmäler, daher Ränder umgreifbar, überhängend, gestielt. Oberfläche ausgesprochen lappig, die einzelnen Anteile von stecknadelkopfgroßen Wucherungen und papillären Excrescenzen besetzt, einem Papillom der Genitalgegend ähnlich. Konsistenz weich, Farbe rötlich, an einzelnen Stellen sickert eine wasserklare Flüssigkeit hervor, während aus den tieferen Einkerbungen sich Eiter absondert. Vollständige Schmerzlosigkeit auch bei Palpation. Da die Pat. einen größeren operativen Eingriff verweigerte, wegen der zeitlich ziemlich heftig werdenden Sekretion aber von ihrem Leiden befreit werden wollte, wurde sie ohne genauere Diagnose an die Klinik zur Strahlentherapie gewiesen.

Dieser papilläre Tumor bot *diagnostisch* beträchtliche Schwierigkeiten. Erinnerte er in seinem Aufbau fast vollständig an die Papillome der Genitalgegend, so war doch der Sitz an der Schläfe dafür ganz atypisch. Für ein papilläres Carcinom konnte eigentlich kein Anhaltspunkt gefunden werden. Seit 3 Jahren war allerdings eine Größenzunahme festzustellen, die regionären Lymphdrüsen aber waren vollständig intakt. Da die klinische Diagnose nur ganz allgemein „papillärer

benigner Tumor“ lauten konnte, wurde vorerst ein Probestück, späterhin aber der größte Teil der Geschwulst entfernt, dabei beträchtliche Blutung.

Histologisch (Hist. Prot. 4969 u. 4954) teilweise Serien, verschiedene Färbungen. Nur an wenigen Stellen der Oberfläche teilweise verhorntes Plattenepithel. Meist besteht die oberste Schicht aus einer breiten Lage von Fibrin mit reichlich eingelagerten polynucleären Leukocyten. Aufbau höchstgradig papillär, aus zottigen Elementen, die je nach der Schnittrichtung, kleinste,



Abb. 1. Fall I. Tumor an der rechten Schläfe.

rundliche Herde, ovale Formationen, oft auch inselartige Gebilde mit zahlreichen Ausläufern vorstellen. Mit van Gieson in denselben vielfach noch Bindegewebsfibrillen, die stellenweise auch die drüsenartigen Gebilde umschließen, färbbar, dazwischen mit Blut erfüllte Gefäße und ein außerordentlich reichliches Infiltrat, überwiegend aus Plasmazellen. Nach abwärts ziehen Drüsenschläuche, oft zu Cysten erweitert. Die meist noch erhaltene epitheliale Auskleidung ist eine 2reihige, basal aus kubischen Zellen, darüber aus hohen Zylinderzellen, letztere stellenweise noch mit einem Cuticularsaum versehen. In den durch die papilläre Struktur resultierenden Hohlräumen und Spalten findet sich eine mit Eosin gleichmäßig sich färbende Masse, vielfach Kerntrümmer und verschiedenste Zellformationen einschließend. An der Epidermis- und Cutisgrenze, auch in den stark infiltrierten Papillen eine dünne Bindegewebschicht, oft nur aus wenigen

Lamellen bestehend, erhalten. Elastische Fasern in den Entzündungsherden nur mehr um die Gefäße und ganz vereinzelt unterhalb des Epithelsaums. Haare und Talgdrüsen fehlen in der Geschwulst. Obwohl über pflaumengroße Stücke der Geschwulst abgetragen wurden, läßt sich eine Begrenzung nach abwärts noch in keinem der Schnitte finden.

Das histologische Bild ergibt also eine *cystisch-papilläre Geschwulstbildung mit hochgradigen Entzündungserscheinungen*, auch an der Oberfläche der Geschwulst, wobei die Auskleidung der Cysten und Schläuche aus einem zweireihigen Epithel besteht.

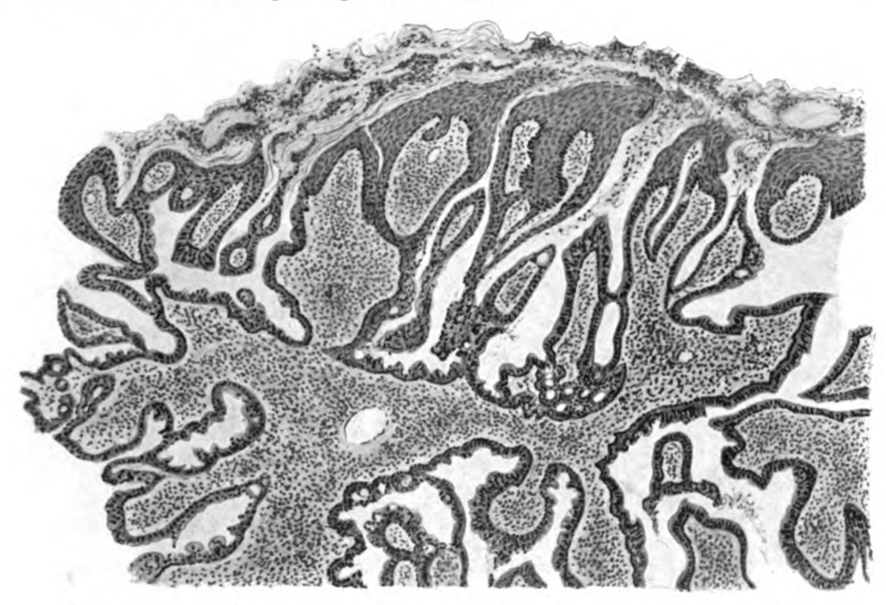


Abb. 2. Fall I. Cystischer papillärer Tumor, an der Oberfläche Plattenepithel, in der Tiefe Zylinderepithel.

Fall 2. W. G. 17jähriges Mädchen. Veränderung seit Geburt bestehend, nicht gewachsen. *Status:* Im Bereich des Capillitiums über dem rechten Ohr ein ca. 8 cm langer, etwas gebogener, 1—2 cm breiter Herd, der über das Hautniveau prominiert. Gegen den Scheitel zu gelbliche, weiche Knötchen, wenig vorragend, an Talgdrüsen erinnernd. Der gegen das Ohr zu sich erstreckende Anteil 3 mm über die Oberfläche emporragend, papillär, rötlich. Einzelne Papillen nässend, einzelne an einem dünnen Stiel pendelnd. Während der obere Pol an Talgdrüsen erinnerte, glichen die untersten Partien spitzen Kondylomen. Keine Schmerzen; beim Kämmen der Haare Verletzungen der Oberfläche des Tumors, Verklebung der Haare durch das hervorsickernde Sekret.

Auch in diesem Falle konnte klinisch eine bestimmte Diagnose nicht sofort gestellt werden; doch war eine gewisse Ähnlichkeit mit dem 1. Fall festzustellen. Vorerst Probeexcision, dann Totalexstirpation.

Histologische Untersuchungen (Hist. Prot. 4991, 5021 und 5022) der Probeexcision und der Geschwulst teilweise in Serienschnitten (Färbemethoden wie oben).

An den Randpartien noch annähernd normale Epidermis. In den zentralen Partien fehlt das Plattenepithel zum Teil. Dafür ziehen von der Oberfläche entweder nur schmale, dendritisch verzweigte Stränge in die Cutis, letztere reich an Plasmazellen, weniger an Lymphocyten. Auch Schläuche mit engerem oder weiterem Lumen, manchmal senkrecht nach abwärts, dann aber auch auf weite Strecken horizontal sich fortsetzend, münden nach aufwärts. Ihre epitheliale Auskleidung besteht aus einer basalen, kubischen Zellage und einer hohen Zylinderepithelschicht. Diese Schläuche vielfach miteinander verästelt, umschließen Inseln von Bindegewebe mit wenig Gefäßen, das elastische Gewebe fehlend, und es kann auf diese Weise auch ein papillärer Bau zustande kommen, wenn auch bei weitem nicht so excessiv wie im Falle 1. Neben diesen cystischen und schlauch-

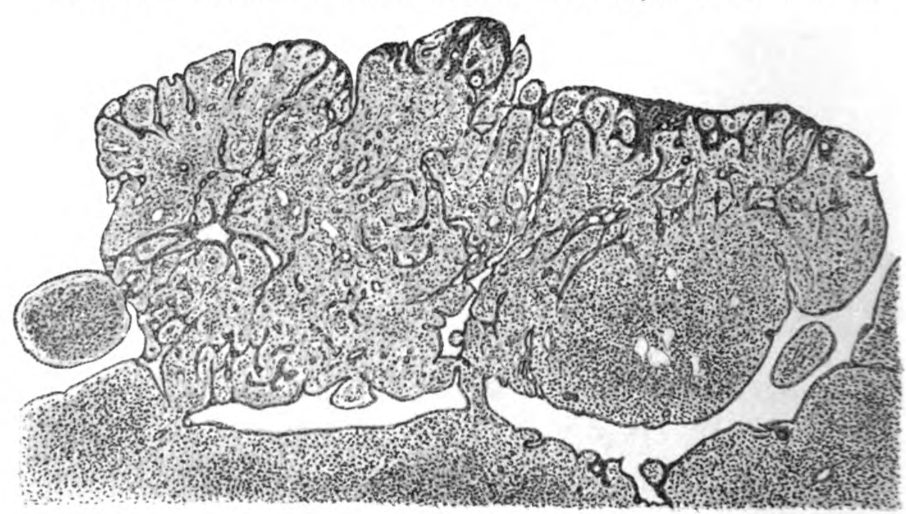


Abb. 3. Fall II. Dendritisch verzweigte Drüsenschläuche von niedrigem Zylinderepithel bekleidet, mächtiges entzündliches Infiltrat.

artigen Gebilden, in ihrem Aufbau von Bindegewebsbündeln nach Art einer *Membrana propria* umschlossen, und an Schweißdrüsenanteile entfernt erinnernd, finden sich an anderen Stellen ganz differente Bilder. Zahlreiche Fortsätze der Epidermis, die Haaranlagen gleichen, außerdem in der oberflächlichen Cutis Talgdrüse neben Talgdrüse. Weiter nach abwärts Schweißdrüsen, ihre Lumina vielfach erweitert, manche direkt zu Cysten dilatiert; ihre epitheliale Auskleidung von fast endothelialer Form, jedoch nirgends papillärer Aufbau.

Fall 3. N. 12 Jahre. Mädchen mit negativer Familienanamnese. Auf dem Capillitium ungefähr in der Medianebene eine ca. 7 cm lange und 2 cm breite Narbe nach einer Verbrühung mit siedendem Wasser. Auf Grund der damaligen Ulcerationen traten warzige Proliferationen auf, allmählich an Größe zunehmend. Konservative Behandlung erfolglos.

Status: Kleinpapillärer, schmerzloser Tumor, in dessen Bereich die Haare fehlten, ziemlich derb. Excision in toto.

Serienschnitte (Hist. Prot. 5096) ergaben: Die normale Epidermis hört plötzlich auf, an der Oberfläche münden Drüsenschläuche, die, außerordentlich verzweigt, zu Cysten mit zahlreichen papillären Excrescenzen führen. Im bindegewebigen Anteile die Zeichen einer Entzündung, und zwar hauptsächlich Lympho-

cyten, vereinzelt Plasmazellen, dazwischen aber auch zahlreiche Pigmentzellen, wenig Gefäße. Die epitheliale Auskleidung wie im Falle 1: Kubische Basalzellenschicht darüber hochzylindrische Zellen. Neben diesen Veränderungen, welche einem papillären Cystom am ehesten entsprechen und über denen auch die Epidermis erhalten sein kann, senkt sich an zahlreichen anderen Stellen die Epidermis trichterförmig in die Tiefe, so daß es sich allem Anscheine nach um den Haarfollikel handelt. In der Schnittserie vielfach atypische, von Talgdrüsen zirkulär umgebene

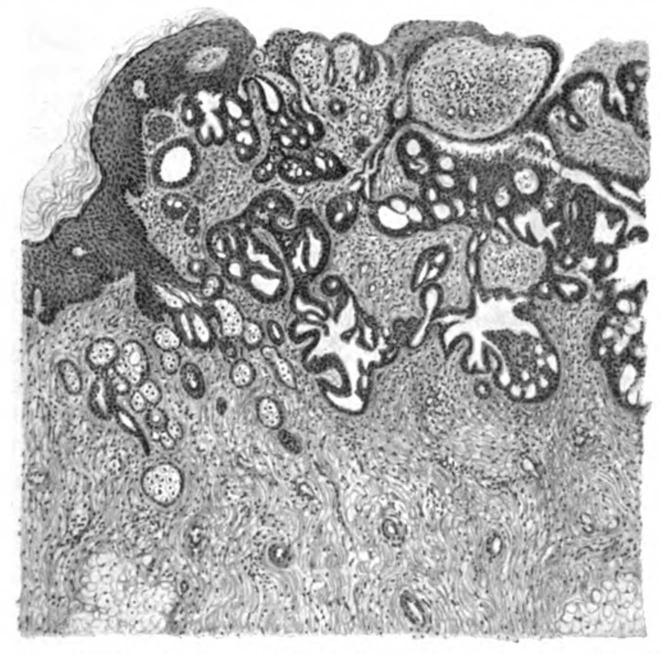


Abb. 4. **Fall III. Links Plattenepithel, Haaranlagen, Talgdrüsen, in der Mitte cystischer, stellenweise papillärer Tumor, die Schläuche von Zylinderepithel bekleidet.**

Haaranlagen. An der Grenze der Subcutis Schweißdrüsen, teilweise auch etwas erweitert, das Epithel stark abgeflacht. An einem andern Gewebsstück Haaranlage neben Haaranlage, vielfach um dieselbe reichlich Talgdrüsen, dazwischen die eine oder andere kleine Cyste, jedoch ohne papilläre Excrescenz, von einem plattgedrückten Epithel ausgekleidet, die als den Schweißdrüsen zugehörig zu erkennen sind.

Fall 2 und 3 gehören insofern zusammen, als sich neben drüsigen und cystischen papillären Bildungen, die in der Form ihres Aufbaues an pathologisch veränderte Schweißdrüsen erinnern, auch reichlich Talgdrüsen und Haaranlagen finden.

Die mitgeteilten 3 Fälle gleichen sich in ihrem klinischen Aussehen derart, daß sie als ein Ganzes behandelt werden können. Man findet am behaarten Kopf oder in dessen unmittelbarer Umgebung lokalisierte, papillär gebaute Tumoren vom Charakter der spitzen Kondylome, die pilzförmig aufsitzen, eine fleischrote Farbe und feuchten Glanz

aufweisen und wie Fall 1 zeigt, auch eine ansehnliche Größe erreichen können. In 2 Fällen war die Geschwulst sicher angeboren, im 3. läßt sich dies nicht mit Sicherheit ausschließen. Auch die histologischen Bilder weisen gemeinsame Momente auf. Die papillären Bildungen, welche den Tumoren zugrunde liegen, sind durch gewucherte Drüsenschläuche bedingt, die auf Grund ihrer morphologischen Eigenschaften den Schweißdrüsen zugerechnet werden müssen. Daneben finden sich aber im Falle 2 und 3 auch Haaranlagen und Talgdrüsenanhäufungen. Allerdings ist es nicht gelungen, den Zusammenhang der gewucherten Drüsenschläuche mit normalen Schweißdrüsen festzustellen; aber dies glückte ja von den vielen beschriebenen Fällen nur in ganz wenigen Präparaten *(Petersen, Bartel, v. Meyenburg)*.

In diese Gruppe gehörende Geschwulstbildungen sind in der Literatur mehrfach beschrieben. Sie erfuhren vor allem durch *Pick*, *Ricker* und *Schwalb*, *Werther*, *Kreibich* u. a. eine zusammenfassende Bearbeitung, während in neuerer Zeit *Hoffmann*, *Friboes* und *v. Meyenburg* — letzterer zum Streite *Ricker* gegen *Krompecher* — dazu Stellung nahm. Es wäre sehr verlockend, auf Grund des eigenen Materiales diese Geschwülste der Schweißdrüsen einer Kritik zu unterziehen und zur Einteilung derselben Stellung zu nehmen. Ein solcher Versuch könnte nicht viel Neues zeitigen. Zahlreiche sich dabei ergebende Fragen haben schon in den bisher veröffentlichten Beobachtungen von verschiedenen Seiten bereits eine ausgedehnte Würdigung erfahren. Besonders besteht die Schwierigkeit einer Einteilung darin, daß zwischen den einzelnen Formen Übergänge und Kombinationen vorkommen, die eine Entscheidung, in welche Gruppe ein Fall einzureihen sei, oft unmöglich machen. So ist in unserem Material nur Fall 1 — soweit er untersucht wurde — ein reiner Schweißdrüsenfall, während in den Fällen 2 und 3 bereits eine Mitbeteiligung von Talgdrüsen und Haaranlagen vorliegt[1]).

Versucht man die *Frage der Histogenese* der 3 Fälle zu klären, so spielt dabei die sichere Feststellung in den beiden ersten Fällen und die Möglichkeit im 3. Falle, daß es sich um eine angeborene Affektion handelt, eine Rolle. Auch *Pick* hebt in seiner Arbeit hervor, daß alle bekannten Fälle aus kongenitalen Entwicklungsstörungen an den Schweißdrüsenanlagen entstanden sind. Man kann daher mit Recht unsere Fälle zu den Naevi rechnen.

Viel schwieriger ist die Entscheidung, von welchem Anteile des Ektoderms die Geschwülste abzuleiten sind. Es stehen sich in dieser Hinsicht in der Literatur 2 Ansichten gegenüber, die eine von *Kreibich* vertreten, welche die Gegend des Haartrichters als Entstehungsort heranzieht und die zweite Ansicht, welche diese Bildung auf die Schweiß-

[1]) Literatur s. bei *Hoffmann* u. *Friboes*, Dermatol. Zeitschr. **27**, H. 5. 1919 und bei *v. Meyenburg*, Virchows Arch. **240**, 178. 1923.

drüsenanlage (*Wolters*, *Pick* u. a.) zurückführt. Unsere Fälle sind auf Grund der histologischen Bilder nicht gleichzuwerten. Fall 1, der nur schweißdrüsenartige Formationen zeigt, ohne daß ein Zusammenhang mit dem Haartrichter zu finden wäre, könnte für die letztere Ansicht sprechen; bei den anderen Fällen finden sich aber auch Haaranlagen, ja sogar Talgdrüsen, die bei der Genese der Geschwülste ebenfalls berücksichtigt werden müssen, so daß sich also gewisse Ähnlichkeiten mit den Beobachtungen *Rothes*, der die „anscheinende Umwandlung von Schweißdrüsen in talgdrüsenartige Bildungen" erwähnt, ergibt. Da sie mit dem Follikeltrichter in nachbarlicher Verbindung stehen, könnten sie für die Kreibichsche Auffassung Verwertung finden. Viel zweckmäßiger erscheint es, alle diese Geschwülste vom primären Epithelkeim überhaupt abzuleiten. Auch unsere beiden letzten Fälle, die neben den Veränderungen an den Schweißdrüsen, Talgdrüsen und Haaranlagen aufwiesen, scheinen für diese Ansicht zu sprechen. Dem Epithelkeim kommt ja die Fähigkeit zu, sich zu Haar-, Talg- und Schweißdrüsen zu entwickeln.

Bezüglich der *Entstehung der papillären Oberfläche* herrschen zwei Meinungen, die eine von *Bartel*, die andere von *Blaschko* und *Wolters* vertreten. *Bartel* meint, daß das Bindegewebe erst parallel zur Hautoberfläche in die Schweißdrüsenausführungsgänge hinein und dann senkrecht zur Oberfläche aus den Gängen heraus und zuletzt über diese hinaus gewachsen ist. Gegen diese Erklärung wenden sich *Blaschko* und *Wolters*, anscheinend mit Recht, wenn sie betonen, daß primär wohl das Epithel und sekundär erst das Bindegewebe an der Geschwulstformation beteiligt sein dürfte. Die Präparate unseres Falles 1 können für die Entscheidung dieser Frage teilweise verwertet werden. Bestände die Ansicht *Bartels* zu Recht, so wäre an der Oberfläche der papillären Wucherungen wohl kein verhorntes Plattenepithel — höchstens solches auf metaplastischem Wege entstanden — zu erwarten. Es scheint daher, daß durch Wucherungsvorgänge der Schweißdrüsen das Cutisgewebe verdrängt wird und die deckende Oberfläche durch die Tumormassen in die Höhe gehoben wird.

Konnte also mit der *Bezeichnung* Naevus in histogenetischer Hinsicht für die 3 Fälle eine gemeinsame Namensgebung gefunden werden, so muß doch durch irgendeine weitere Benennung der Morphologie der Geschwülste Rechnung getragen werden. Durch das Beiwort „*syringocystadenomatosus*", das auch von *Hoffmann* und *Friboes* gebraucht wurde, dürfte diese Forderung wohl für den 1. Fall erflüllt sein; für die beiden anderen Beobachtungen wird dem morphologischen Aufbau durch die Namensgebung „*Naevus syringocystadenomatosus et sebaceus*" am besten entsprochen werden können. Als charakterisierendes Beiwort wäre noch „*papilliferus*" hinzuzufügen.

(Aus dem Spital der israelitischen Kultusgemeinde in Wien. Dermatologische Station. — Vorstand: Prim. Doz. Dr. *Hans Königstein*.)

Über Amyloidose der Haut.

Von
Hans Königstein.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. August 1924.)

Einleitung.

Kliniker und pathologische Anatomen kennen eine Stoffwechselstörung, bei der in den Gewebsspalten der meisten Organe, mit besonderer Vorliebe aber in Milz, Leber, Nieren, Nebennieren, Magendarmschleimhaut, Endokard und Lymphdrüsen ein Eiweißzerfallsprodukt zur Gerinnung gelangt und jenen Körper bildet, den *Virchow* Amyloid genannt hat. Neben dieser Erkrankung mehrerer Organe, die meist im Anschluß an eine chronische Infektionskrankheit oder ein malignes Neoplasma auftritt und zur Kachexie führt, wird in seltenen Fällen auch eine umschriebene amyloide Gewebseinlagerung beobachtet, die ohne Schädigung des Allgemeinzustandes sich entwickelt.

Diese Einteilung in allgemeine und lokale Amyloidosen wird auch bei der folgenden Darstellung der durch amyloide Ablagerung in die Haut entstandenen Veränderungen beibehalten. Durch Beteiligung der Haut an der allgemeinen Amyloidose entsteht ein Exanthem, über dessen Häufigkeit nichts ausgesagt werden kann, da es bisher der Beobachtung entgangen ist, das jedoch so charakteristisch ist, daß auf Grund der Hautuntersuchung Schlüsse auf das interne Leiden gezogen werden können. Die beiden Krankheitsfälle werde ich nicht nach der Zeit, zu der sie beobachtet wurden, aneinanderreihen, sondern, um ein Bild von der Entwicklung des Prozesses geben zu können, mit Rücksicht auf den Grad der Veränderungen, die sie geboten haben.

I. Teil. Amyloidose der Haut bei allgemeiner Amyloidose.

Fall 1[1]: Adolf Kl. 6. VII. bis 10. IX. 1922. (Abt.: Prim. Doz. Dr. *Breuer.*)
60jähr. Patient; Familienanamnese o. B. Abgesehen von Halsentzündungen in der Kindheit bis vor 2 Jahren gesund; damals Gesichtsrotlauf, von dem er

[1] Demonstration Versammlung Deutscher Naturforscher u. Ärzte, Leipzig 1922, dermatol. Sektion.

sich nicht mehr vollständig erholte und mit dem er auch jenes Leiden in Beziehung bringt, das ihn, allmählich zunehmend, ins Spital brachte.

Zuerst Schmerzen von stechendem Charakter in der rechten, dann in der linken Schulter, schritten langsam auf Ober- und Unterarme, in den letzten Monaten auch auf die Hände weiter. In ihrer Intensität wechselnd, treten sie meistens frühmorgens auf, um tagsüber nachzulassen.

Zu den Schmerzen in den Händen gesellten sich vor kurzem auch Störungen der Greifbewegungen, namentlich mit dem Daumen, Zeige- und Mittelfinger, die Pat. zwingen, bei gewöhnlichen Handreichungen vielfach fremde Hilfe in Anspruch zu nehmen. Diese Hilflosigkeit des Pat. wird durch zunehmendes Schwächegefühl (zuerst an den unteren Extremitäten) noch erhöht.

Vor 1 Jahre Schmerzen, die beim Kauen harter Speisen besonders lebhaft wurden. Die Mundschleimhaut war nach Angabe des Leidenden verdickt und stellenweise wund, die Zunge von zahlreichen tiefen Einkerbungen durchzogen.

Die Affektion der Haut fand trotz ihrer sehr bedeutenden Ausdehnung bisher nur sehr geringe Beachtung von seiten des Pat. und seiner Ärzte, wohl weil sie keinerlei Beschwerden verursachte; Pat. bemerkte die große Aufmerksamkeit, die seit der Spitalsaufnahme seiner Haut geschenkt wurde, mit lebhaftem Mißbehagen, weil er fürchtete, daß wir über den Hautveränderungen, die ihm unwesentlich schienen, den eigentlichen Sitz seines Leidens vernachlässigten.

Status: Der interne Befund kann hier gekürzt wiedergegeben werden, da, von den Beobachtungen an Muskeln und Nerven abgesehen, die interne Untersuchung nur wenig zur Aufklärung beitragen konnte.

Großer Mann; kräftiger Knochenbau, äußerst stark reduziertes Fettpolster, sichtbare Schleimhäute blaß. In der mächtig verdickten Zunge entsprechend den Zahnreihen tiefe Einkerbungen; sie kann wegen ihrer Vergrößerung nur wenig bewegt werden, daher die schwerfällige und undeutliche Sprache. Oberfläche der Zunge glatt, auf der gleichfalls erkrankten Wangenschleimhaut zahlreiche, derbe, weiße, hirsekorngroße, vielfach erodierte, bei Berührung schmerzhafte Knötchen.

Innere Nase, Rachen und Kehlkopf o. B.

Organe des Thorax o. B. Blutdruck nach R.-R. 115. Radialis rigid, geschlängelt.

Abdomen über dem Niveau des Thorax, Darmschlingen stark gebläht. Milz und Leber nicht palpabel.

Harn: Spuren von Albumen; ziemlich reichlich hyaline Zylinder. Blut (8. VII.): Erythrocyten 4 800 000, Leukocyten 12 600, Sahli 75; Polynucleäre 73,5%, Lymphocyten 19%, Mononucleäre und Übergangsformen 5,5%, Eosinophile 2%; 31. VIII. Erythrocyten 4 800 000, Sahli 95; Leukocyten 5900.

Der Röntgenbefund der Wirbelsäule ergibt keine Veränderungen des Skeletts, der des Thorax keine für die Diagnose verwertbaren Anhaltspunkte.

WaR. sowie probatorische Tuberkulininjektion negativ.

Neurologisch (Prim. *Infeld*): Aus der allgemeinen Abmagerung, besonders des Rumpfes und der oberen Gliedmaßen — mit hochgradiger Steigerung der mechanischen Muskelerregbarkeit (Wulstbildung am Pectoralis) im allgemeinen aber nicht mit Parese verbunden —, trat die einzelner Muskelgruppen besonders stark hervor. Beiderseits Pronatorwulst und gesamte kleine Handmuskulatur atrophisch, besonders stark der äußere Anteil des Daumenballens, der innere kaum betroffen. Die Parese der atrophischen Muskulatur nicht gleichmäßig, ging in ihrer Stärke der Atrophie nicht streng parallel. Ungeschädigt Streckmuskulatur, ebenso Beugung im Handgelenk, Opposition des Daumens, Beugung der Grund- und Zwischengelenke des Daumens, des Zeige- und Mittelfingers. Der Händedruck aber schwach, besonders rechts. Im atrophischen Teil des

Daumenballens besonders rechts Entartungsreaktion, deutlich träge Zuckung bei direkter galvanischer Reizung mit Anodenprävalenz und allgemeiner Herabsetzung der Erregbarkeit. Störung der Haut- und Gelenksempfindung nirgends nachweisbar, ebensowenig Störung der Koordination. Die großen Nervenstämme auf Druck normal empfindlich. Druckschmerzhaftigkeit nur in der kleinen Handmuskulatur, besonders im atrophischen Teil des Daumenballens der linken Seite. Bauchdecken- und Cremasterreflexe beiderseits schwach auslösbar. An den unteren Extremitäten weder Atrophie noch Parese einzelner Muskeln, auch das Stehen und Gehen nicht auffällig verändert. Nerven und Muskeln an den unteren Extremitäten nirgends abnorm druckschmerzhaft. Der PSR. und ASR. rechts etwas geringer als links, und zwar schien rechts die Reaktion herabgesetzt zu sein. Pseudobabinski (inkonstant) nur links auslösbar.

Haut: Haare schwarz, Augen sehr dunkel, allgemeine Hautdecke trocken. fahl, blaß, an den frei getragenen Teilen stärker pigmentiert. Die Veränderungen hauptsächlich im Gesicht, auf der Kopfhaut, am Halse, an der Streck- und Beugeseite der Ellbogen, an den Fingern und der Volarfläche der Hände lokalisiert, breiten sich in der Schulterblatt-, Hüft- und Kreuzbeingegend aus, nehmen den Anus, die Symphysengegend mit den anschließenden Partien auf der Innenseite der Oberschenkel ein, ergreifen ferner das Genitale, die Kniegegend, in geringem Grade die Unterschenkel und in stärkerem Ausmaße die Streckseite der Füße.

Die Efflorescenzen, welche den Ausschlag zusammensetzen, haben die Form von Papeln oder Knötchen, deren Maße in allen Abstufungen zwischen Stecknadelkopf- und Bohnengröße wechseln, kreisförmig oder oval, selten polycyclisch begrenzt. Oberfläche flach oder halbkugelig vorgewölbt, nicht schuppend, Farbe entspricht vielfach der der Umgebung, andere Efflorescenzen braun bis dunkelschwarz.

Sofern die Efflorescenzen nicht durch einen dunklen Farbenton hervorstechen, sind sie wenig auffallend und hauptsächlich durch ihren perlmutterartigen Glanz und ihre ungewöhnlich starke Transparenz erkennbar. Die letztgenannte Eigenschaft gibt den Efflorescenzen ein ungewohntes Gepräge und ist stellenweise so deutlich, daß Zweifel darüber aufkommen, ob die Efflorescenzen als Knötchen oder Blasen anzusprechen sind.

Die Knötchen teils einzeln oder über größere Flächen zerstreut, meistens aber zu scharf umschriebenen Herden von Guldenstück- oder Handflächengröße zusammengedrängt. Die Anordnung der locker stehenden oder in Herden zusammengefaßten Efflorescenzen fast stets außerordentlich symmetrisch.

Auf der Haut des schwachbehaarten *Kopfes* vereinzelte hanfkorngroße Knötchen mit unauffälligem Farbenton ausgestreut. Die Haut der Schläfen bis zu den Augenbrauen mit stecknadelkopf- bis traubenkerngroßen Knötchen mit teils flacher, teils halbkugelig gewölbter Oberfläche und gelegentlich etwas dunklerem Farbenkolorit bedeckt. Die kleineren Knötchen besitzen hier einen perlmutterartigen Glanz und verleihen der Haut dort, wo sie dicht gedrängt stehen, ein chagriniertes, an Lichen Vidal erinnerndes Aussehen, sind derb, reibeisenartig. Einzelne bis kirschkerngroße Knötchen symmetrisch über den beiden Stirnhöckern.

Die Augen (Abb. 1) von einem an der unteren Peripherie bis 4 cm breiten Kranz dichtstehender, tief dunkelbrauner, meist flacher Papeln umgeben. Die dem Kranz angehörenden Efflorescenzen, die in ihren größten Dimensionen Linsengröße erreichen, sind so dicht aneinander gedrängt, daß sie durch gegenseitige Abplattung polycyclisch begrenzt erscheinen. Auch die Augenlider bis an den Wimpernrand dicht mit kleinsten, glitzernden Knötchen bedeckt. Die umgebende Haut, sowie kleine im Krankheitsherd ausgesparte Stellen zeigen keinerlei Ver-

änderungen. Ein Übergreifen des Prozesses auf die Conjunctiva hat klinisch nachweisbar nicht stattgefunden. Der auffallende Kontrast zwischen den dunklen Augenringen und der fahlen Haut des übrigen Gesichtes erhöht noch den kranken Ausdruck des abgezehrten Gesichtes und drückt ihm einen grotesken Zug auf.

Auf dem Lippenrot zahlreiche kleinere und größere transparente Knötchen, die an einzelnen Stellen auf die angrenzende Haut übertreten.

In der rechten Submaxillargegend fünfkronenstückgroßer Herd, aus dichtstehenden dunklen Knötchen zusammengesetzt. Diesem Herd entspricht links ein etwas kleinerer, der mangels deutlicher Pigmentierung wenig hervortritt.

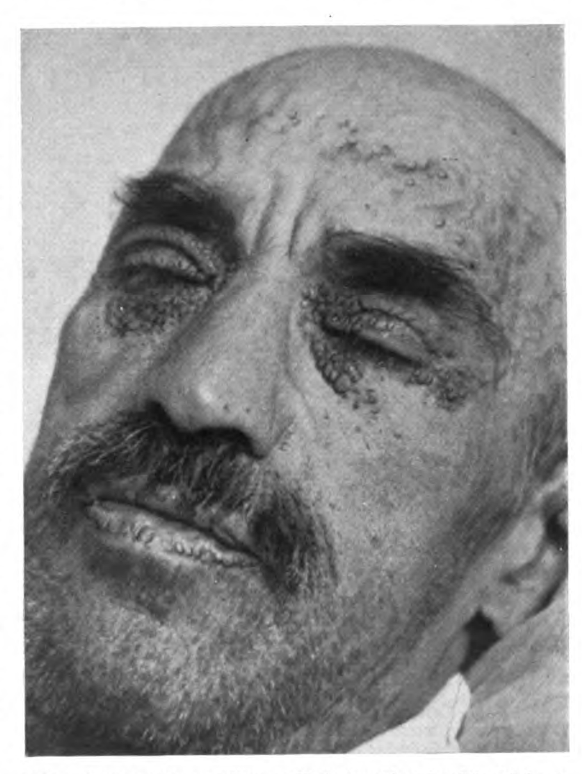


Abb. 1. Photographie A. Klinger. Knötchen über den Stirnhöckern, Kranz tief dunkelbrauner Papeln, der die Augen umgibt. Kleinste Knötchen auf den Augenlidern, durchscheinende Knötchen am Lippenrand. (Photogr. von Dr. *Th. Sußmann.*)

Quer über den Hals, in der Höhe der Schlüsselbeine ein 4—5 cm breiter, mehrfach unterbrochener Streifen. Die ihn zusammensetzenden Knötchen wechseln in ihrer Größe innerhalb der bereits mehrfach erwähnten Variationsbreite und stehen nicht allzu dicht, wobei die kleineren unter ihnen durch einen opalen Glanz ausgezeichnet sind. Während vereinzelte Knötchen noch in der Umgebung verstreut sind, findet sich ein zusammenhängender, etwa guldenstückgroßer Herd erst wieder über dem Brustbein mitten in der dichten Behaarung versteckt. Die einzelnen Papeln, die hier eng aneinander treten, gehören höheren Größenordnungen an, haben eine gewölbte Oberfläche und zeichnen sich durch eine auffallend transparente Beschaffenheit aus.

Im übrigen Brust frei; erst in der oberen Bauchpartie beiderseits zahlreiche, zerstreut stehende Efflorescenzen, in den Flanken zu symmetrisch gelegenen, großen Herden zusammenrückend.

Die ausgesprochensten Veränderungen betreffen die Genital- und Analgegend (Abb. 2) und die anschließenden Partien der Hautdecke. Der Krankheitsherd setzt sich hier 2 Querfinger oberhalb der Symphyse mit einer geradlinigen, horizontalen Begrenzung gegen die normale untere Bauchhaut ab, schließt das ganze Genitale, sowie die Dammgegend ein und erstreckt sich auch auf der Innen-

seite der Oberschenkel beiderseits nach abwärts. In der Dammgegend vereinigt sich dieser Herd mit Plaques in der Glutäal- und Kreuzbeingegend, während große Knötchenansammlungen in beiden Hüftpartien nur noch einen lockeren Zusammenhang aufrecht erhalten.

Die Efflorescenzen im Symphysendreieck, sowie an den Oberschenkeln relativ groß, besonders nahe aneinander gerückt und von mattem Glanz, in den zentralen Partien dunkelbraun bis kohlschwarz, in den peripheren Partien hell und durchscheinend.

Auf der Penishaut und am Scrotum die Knötchen kleiner und weniger pigmentiert.

Der matte Glanz der zahllosen, über das Genitale verstreuten, glitzernden Efflorescenzen, sowie der Kontrast zwischen den hellen durchscheinenden Knötchen an den Randpartien und den schwarzen Erhebungen im Zentrum der Symphysengegend verleiht diesen Hautpartien ein eigenartiges Aussehen. Die Glans sowie das innere Präputialblatt sind frei.

In der Kreuzbein- und Glutäalgegend die Knötchen weniger dicht, drängen sich jedoch am Übergang in die Analhaut wieder aneinander. Die Analhaut (Abb. 2) selbst stark verdickt, gewulstet, springt kammartig vor, überdies durch zahlreiche Querfurchen geteilt; die schon normalerweise vorherrschende Pigmentierung gesteigert.

Die Einzelefflorescenzen in den großen Herden der beiden Hüftgegenden flach, voneinander gut isoliert, wieder opalescierend glänzend, entfernt an Lichen ruber erinnernd.

In ähnlicher Weise gewinnt auch die Haut über beiden Schulterblättern durch zahllose, kleine, pigmentarme Knötchen ein eigentümliches Aussehen, als wäre sie mit Hunderten kleinster, glitzernder Krystalle überstreut. Das gleiche gilt von der Gegend beiderseits über dem Humeruskopf und über dem Schulterblatt, doch mengen sich hier auch größere, stark pigmentierte Papeln unter die kleinen Efflorescenzen.

Unter der Spitze beider Schulterblätter haben sich Papeln von kaffeebrauner Farbe zu scharf umschriebenen Herden gesammelt und sich im Zentrum so nahe aneinander gedrängt, daß sie sich gegenseitig abplatten.

Sehr intensiv auch die Hände (Abb. 3) befallen, hier sitzen sehr derbe, kleinste, bei entsprechendem Lichteinfall glänzende Efflorescenzen, die an der Volarseite sowie an den Seitenflächen der Finger an Schnüren aufgezogenen Perlen gleichen; sie reichen weit distalwärts und lassen erst die Fingerspitzen frei. Auch die Handfläche außerordentlich dicht besetzt mit Efflorescenzen, die ihr eine außerordentlich rauhe Beschaffenheit verleihen. Handrücken, sowie Falte zwischen Daumen und Zeigefinger unbeteiligt.

Umschriebene, scharf gegen die Umgebung abgesetzte Herde, in denen meist größere, dicht aneinander gerückte Knötchen enthalten sind, die im umgekehrten Verhältnis zum Grade ihres wechselnden Pigmentgehaltes die für diesen Prozeß charakteristische Transparenz aufweisen, oberhalb der Handgelenke auf der Ulnarseite, sowie in beiden Ellenbeugen. In den letztgenannten Herden wird durch Quer- und Längsfurchen der Eindruck der Lichenifikation noch verstärkt. Außerhalb der umschriebenen Herde vereinzelte isolierte Knötchen.

Auf beiden Unterarmen tastete man zahlreiche, bohnengroße, unter der Haut gelegene, den tieferen Partien angehörende Knötchen, über denen die Haut frei verschieblich ist. Ähnliche scheinbar der Fascie zuzuzählende Einlagerungen liegen in größerer Anzahl über beiden Tibien und wölben hier die straff gespannte Haut, trotzdem sie mit ihr nicht in direktem Zusammenhang stehen, vor.

Auch auf der Streckseite beider Ellbogen bilden diesmal stärker pigmentierte Efflorescenzen solide Herde.

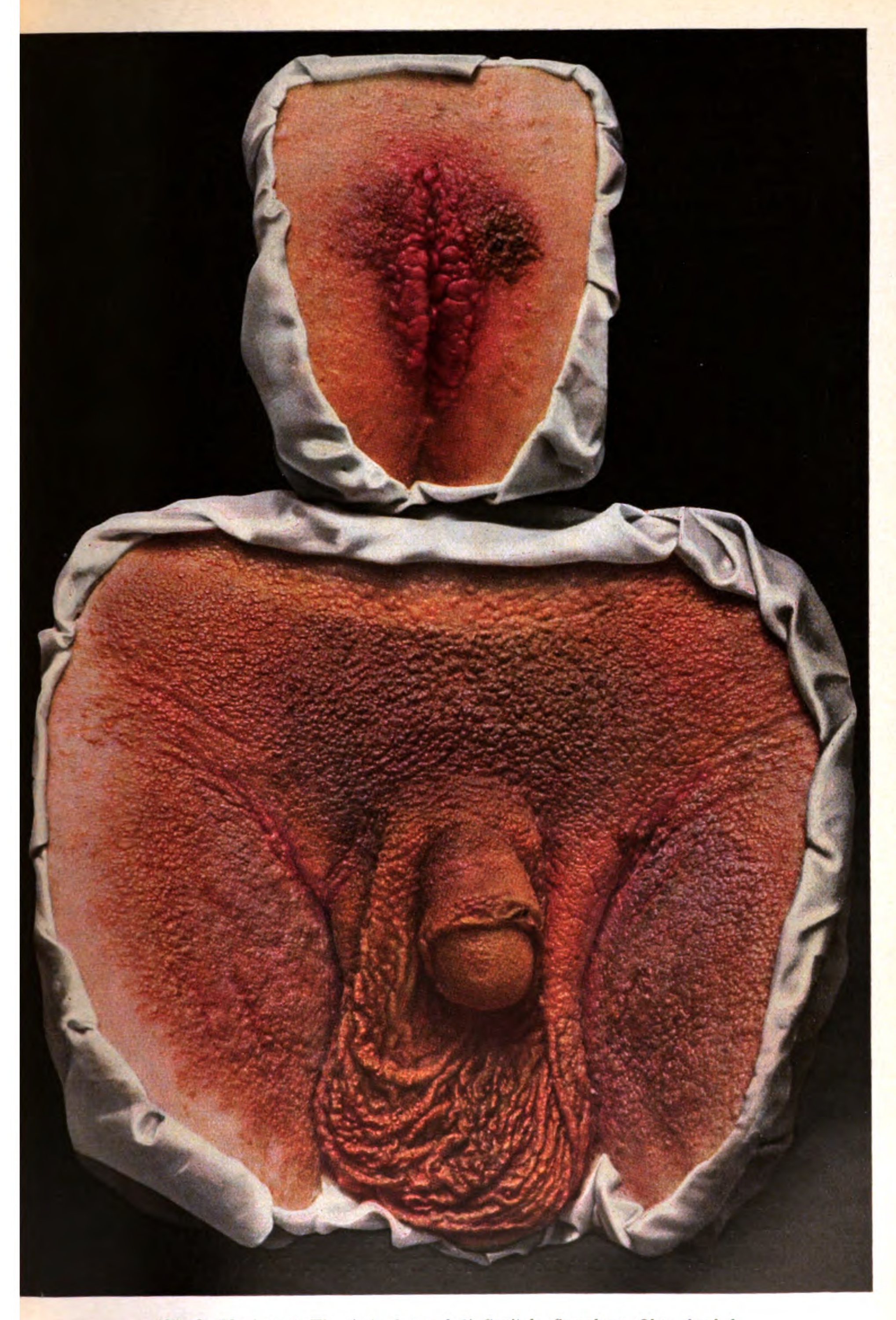


Abb. 2. Moulage A. Kl.: *a*) Analgegend, *b*) Genitale, Symphyse, Oberschenkel.

An den unteren Extremitäten stehen die Knötchen in den Kniekehlen lockerer, während sie an der Außenseite der Unterschenkel einen umschriebenen Bezirk von Handtellergröße in etwas gedrängterer Form einnehmen. Schließlich fällt noch beiderseits über dem Rist (Abb. 4) ein Herd aus großen, dunklen Papeln auf, der zapfenförmige Fortsetzungen auf den Unterschenkel sendet und im Zusammenhang mit einem streifenförmigen Herd steht, der über die Beugesehne der großen Zehe verläuft.



Abb. 3. A. Kl.: Photographie der Hand nach einem Aquarell.

Eine besondere Erwähnung verdient noch ein in der linken Achselhaut gelegener und mit derselben verschieblicher über faustgroßer Tumor. Derselbe ist platt, weder auf Druck noch spontan schmerzhaft. Er wölbt die Haut nicht deutlich vor und ist besser palpatorisch als mit dem Auge abzugrenzen. Ähnliche Bildungen finden sich an keiner anderen Stelle.

Zusammenfassung.

Die Veränderungen betreffen mit Ausnahme der Dorsalseite der Hände und der Plantarseite der Füße sowie einzelner Partien der Bauch- und Rückenhaut fast die gesamte Körperdecke. Die Elemente des Aus-

schlages sind Knötchen oder Papeln von Stecknadel- bis Bohnengröße mit glatter, flacher oder gewölbter Oberfläche. Die wesentlichste Eigenschaft dieser Efflorescenzen, die auch dem Ausschlag sein auffallendes und charakteristisches Gepräge aufdrücken, sind derbe Konsistenz, opaler Glanz und Transparenz.

Die Efflorescenzen stehen selten einzeln, meist über größere Flächen ausgestreut, oder sie sind zu Herden von scharfer Begrenzung zusammengefaßt. Die Haut in der Umgebung der Efflorescenzen zeigt keinerlei Veränderungen. Die kleineren Efflorescenzen sind immer pigmentarm und verursachen, über größere Flächen ausgesät, ein eigentümliches Glitzern der Haut oder erinnern, auf umschriebenem Gebiete enger gestellt, an Bilder von Lichen ruber oder Vidal. Die Durchsichtigkeit ist den großen Efflorescenzen vorbehalten und bedingt bereits für sich allein die Ausnahmestellung der Dermatose.

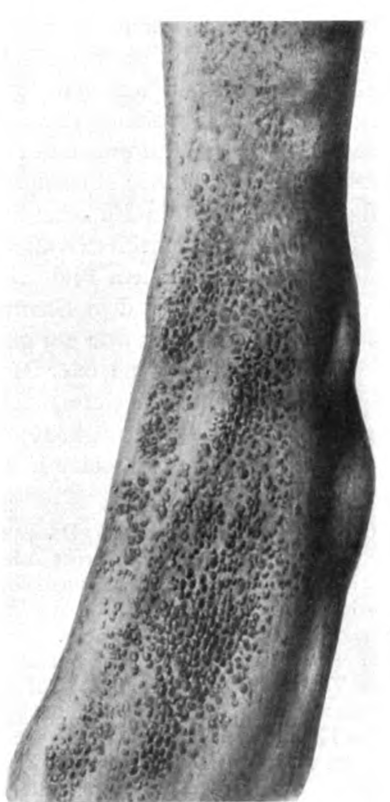


Abb. 4. A. Kl.: Photographie des Fußrückens nach einem Aquarell. Neben den Hautpapeln sieht man auf der Innenseite des Unterschenkels Vorwölbungen, die durch Knoten der Fascie hervorgerufen werden.

Decursus morbi: Im Laufe der weiteren Beobachtung Stuhlverhaltung, die fast durch kein Mittel behoben werden konnte und der sich fäkulentes Erbrechen anschloß, in immer quälenderer Intensität. Zugleich nahm Gewichtsverlust und Schwächegefühl bei dem stets afebrilen, ans Bett gefesselten Patienten zu. Am 3. IX. Diarrhöen, am 8. IX. pneumonische Herde in beiden Unterlappen, die den Eintritt des am 10. IX. erfolgten Endes beschleunigten.

Im Laufe der 2 monatigen Beobachtung änderte sich das Bild der Dermatose weder im Sinne einer Rückbildung noch eines Fortschrittes, nur insofern trat ein Wechsel im Aussehen ein, als in den Genitocruralfurchen die dünne Epithelschichte durch Maceration zugrunde ging, und eine nässende Fläche bloßlag, die einen auch für den Patienten selbst fast unerträglichen Geruch verbreitete. Doch gelang es durch Pastenbehandlung eine neuerliche Epithelisierung zu erzielen.

Therapie: Die therapeutischen Maßnahmen richteten sich in erster Linie gegen die durch die Erosionen der Mundschleimhaut verursachten Beschwerden und bestanden in Einblasung schmerzstillender Pulver und in Verwendung lindern-

der Spülungen. Im übrigen wurde der Kranke mit dem Erfolg subjektiver Besserung elektrisiert. Die Darmbeschwerden wurden symptomatisch behandelt.

Klinische Diagnose: Bei einem 60jährigen Mann setzten angeblich im Anschluß an ein Gesichtserysipel, das vor zwei Jahren ablief, Schmerzen in beiden Schultern und den oberen Extremitäten ein, gleichzeitig wurde eine sehr reichliche Aussaat von derben Knötchen über ausgedehnte Hautpartien, die keine subjektiven Unannehmlichkeiten verursachten, bemerkt. Etwas später gesellten sich noch Beschwerden beim Kauen, die durch Erosionen der verdickten Mundschleimhaut bedingt waren, sowie Darmstörungen und allgemeine Kachexie hinzu. Klinisch wurde Atrophie einzelner Muskelgruppen beobachtet, ohne daß es klinisch möglich war, die Entscheidung, ob der Muskelschwund neural bedingt oder als idiopathisch aufzufassen war, zu treffen. Die Darmerkrankung trat unter dem Bilde einer Peritonitis mit Ileussymptomen in Erscheinung. Neben dem Exanthem und abgesehen von Knötchen der Mundschleimhaut wurde ein großer in der Haut gelegener Tumor und zahlreiche der Fascie oder Muskulatur angehörige Knoten festgestellt. Die histologische Untersuchung der Haut ergab in derselben Ablagerung von Amyloid, ermöglichte die Diagnose allgemeine Amyloidose der Organe und vermittelte eine Erklärung der angeführten Krankheitssymptome.

Obduktionsbefund (Dozent Dr. *Bauer*): Knochenbau kräftig. Muskulatur atrophisch. Starre sowie wächsernes Aussehen der Zunge. Knötchen im Verlauf des ganzen Oesophagus. Lobulärpneumonie im rechten Mittel- und Unterlappen sowie im linken Unterlappen. Seröse Atrophie des subepikardialen Fettgewebes, braune Atrophie der Muskulatur. Transparente Knötchen am Endokard des linken erweiterten Vorhofes, sowie zahlreiche, dicht zusammenliegende Knötchen an den Venen der Extremitäten. Knötchen an beiden Hohlvenen unmittelbar vor ihrer Einmündung. Mächtige Verdickung des ganzen Gastrointestinaltraktes, vereinzelte Knötchen sowohl im Magen als auch im Darm bis zum Anus. Gleichartige Aussaat von Knötchen in der Blasenschleimhaut.

Leber und Nieren o. B. Atrophie der Milz. Geringer Hydrocephalus int.

Die unter der Haut tastbaren Knötchen liegen bei Präparaten aller Schichten am perifascialen Bindegewebe aller Muskelgruppen bis auf das Periost.

Histologischer Befund. Lunge: Die mittleren Arterien von Amyloidringen umfaßt, arealweise die Alveolen mit cellulärem und flüssigem Sekrete erfüllt (charakteristische Lobulärpneumonie).

Zunge: Der ganze subepitheliale Bereich von rundlichen Amyloidknollen eingenommen, welche einerseits miteinander konfluieren, andererseits tiefenwärts die Muskulatur verdrängen und zur Atrophie bringen. An manchen Stellen spielt sich die Beziehung zwischen Amyloid und Muskelfasern etwa in der folgenden Weise ab. Das Amyloid legt sich in Form einer Schlinge zunächst im Halbkreise an das Perimysium und schließt sich nach und nach zu einem Ring. Allmählich wird der Ring dicker und umschnürt so die Muskelfaser, so daß sie atrophisch wird. Derselbe Vorgang, der sich an der einzelnen Muskelfaser präsentiert, zeigt sich auch bei Muskelbündeln. Kleine und mittlere Gefäße erweisen sich als erkrankt.

Magen: Schleimhaut o. B. Wand beträchtlich verdickt infolge einer knotenförmigen Ablagerung von Amyloid, und zwar größtenteils in der Subserosa, zum

Teil in der angrenzenden längsverlaufenden Muskulatur. Die subserösen Knoten homogen schollig, während das Strukturbild der intramuskulären Ablagerung ein völlig abweichendes ist. Hier zeigt das Amyloid eine netzförmige den perimuskulären Spalträumen entsprechende Anordnung, und am Querschnittsbild ist die Muskelfaser im Zustande der Atrophie in die Maschen des Netzwerkes eingefügt. An Partien veränderter Muskeln grenzen normale Zonen an, so daß hier von einer herdförmigen Verteilung des Amyloids gesprochen werden kann.

Dünndarm, Jejunum: Schleimhaut nahezu ganz einer Verdauungsnekrose anheimgefallen, an manchen Stellen bis in die Submucosa. In letzterer sämtliche arterielle Gefäße von einem breiten Mantel scholligen Amyloids umgeben. Die Muskulatur zeigt auffallend reichlich Substituierung von Muskelfasern und Bündeln durch Amyloid, welches streckenweise ganz allein vorherrscht. Das Amyloid durchsetzt auch die Subserosa und läßt sich in das Fett des Mesenterialansatzes hinein verfolgen. Besonders deutlich ist die Knötchenform der amyloiden Infiltration in der Subserosa.

Ileum: Nur insofern abweichend, als die Ablagerung nirgends diffus erfolgt, sondern zur Bildung circumscripter Knötchen in der Subserosa und der angrenzenden Muskulatur geführt hat.

Oesophagus: Auch hier Infiltration ähnlich wie im übrigen Magen-Darmtrakt. Doch erfolgt die Ablagerung des Amyloids hier hauptsächlich in die Muskulatur selbst und nur ausnahmsweise in das subepitheliale und perioesophageale Bindegewebe. In diesem Organe sind insbesondere die reichlich vorhandenen Nervenstämme von Amyloid eingeschlossen, ohne daß das Nervengewebe selbst mit den gewöhnlichen Färbemethoden Degenerationserscheinungen erkennen ließe.

Die Knötchen, welche makroskopisch von der Schleimhautseite her erkennbar waren, sind auf die bereits erwähnten, bis in die Submucosa reichenden Amyloidinseln zurückzuführen und treten durch die Desquamation des verdauten Oberflächenepithels noch deutlicher hervor.

Herz: Besonders imposant gestaltet sich das Bild am Vorhof. Ähnlich wie an der Serosa des Peritoneums zeigen sich hier makroskopisch an miliare Tuberkel erinnernde Knötchen, die sich auch wieder als knötchenförmige Amyloidablagerungen im Endokard entpuppen. In diesen Schichten ungewöhnlich große Amyloidschollen in Form von Knoten, doch finden sich auch Verbindungsbrücken zwischen den einzelnen Knollen. Der Umfang dieser Herde bringt es mit sich, daß die angrenzende Muskulatur wieder reaktive Degenerationserscheinungen im Sinne von Atrophie und Zerfall erkennen läßt. In den intermuskulären Bindegewebssepten, welche mit dem subendokardialen Gewebe im Zusammenhang stehen, Beginn einer streifenförmigen amyloiden Infiltration.

Nicht unerwähnt sollen auch die Veränderungen an den Herzmuskelzellen bleiben, an denen das Verhalten der Kerne das hervorstechendste Merkmal bildet. Hier liegt nicht die schildchenförmige Umgestaltung der Muskelkerne wie bei der Hypertrophie vor, sondern die Kerne zeigen groteske Gestaltsänderungen, und auch das Protoplasma zeichnet sich durch das Fehlen der Querstreifung ähnlich wie bei der von den Franzosen beschriebenen Segmentation fragmentaire aus. Die kleineren Coronarästchen sind ebenso wie die Gefäße anderer Organe am Amyloidprozesse beteiligt.

In der *Vena cava superior*: schimmern unter der Intima hirsekorngroße Knötchen durch, welche mikroskopisch aus homogenen, charakteristisch färbbaren Amyloidschollen bestehen. Diese Knötchen wölben das Endothel der Intima vor und drängen die ödematöse aufgelockerte Muscularis zurück. Nur ganz vereinzelt läßt sich das Amyloid bis in die Gewebsspalten der Muskulatur hinein verfolgen, noch seltener läßt sich eine Substituierung einzelner Muskelfasern feststellen.

In der *Leber* fällt das völlige Fehlen des Amyloids auf. Es besteht eine Stauungshyperämie mit beginnender Atrophie der Läppchenzentren, sowie Ansätze zur Regeneration.

Die *Schilddrüse* bietet das Bild der Struma colloides; Amyloidablagerung bloß in der Wand einzelner Gefäße.

In den *Nieren* keine Amyloidveränderungen, aber auch keine Zeichen bestehender oder abgelaufener Nephritis, wohl aber beginnende Arteriosklerose, sowie parenchymatöse Degeneration der Tubuli.

Milz von Amyloidablagerung in jeder Form frei. Ebenso die *Nebenniere*.

Zentralnervensystem und Nervenstämme makroskopisch o. B.; histologisch wurden verschiedene Teile der Hirnrinde, sowie die Art. basilaris, Segmente der Hals- und Lendenanschwellung, der Plexus brachialis und lumbalis und der Plexus pudendus untersucht. Neben den üblichen Zell- und Faserfärbungen Fettfärbung, sowie die Amyloidreaktionen. Der Befund am Zentralnervensystem bis auf die Anhäufung von Fettpigment in den Nervenzellen und ziemlich reichliche Entwicklung von Corpora amylacea, besonders an der Peripherie des Rückenmarks negativ, Veränderungen, die in Anbetracht der chronischen Erkrankung und des Alters des Pat. verständlich erscheinen. Amyloid fehlte sowohl in den Meningen wie auch an den Gefäßen. Dagegen in den peripheren Nerven Einlagerung von Amyloid ins Epineurium, zum Teil an den Gefäßen, teils auch frei im epineuralen Bindegewebe liegend. Die Amyloidentwicklung war jedoch auch im Arm- und Beingeflecht sehr gering und verursachte nirgends sekundäre Veränderungen der Nervenfasern, selbst im Beckengeflecht, an welchem eine stärkere Entwicklung dieser Substanz, welche zu einem Auseinanderdrängen der Nervenbündel führte, beobachtet wurde, erwiesen sich die Markscheiden sowohl bei Markscheidenfärbung in Gefrierschnitten nach *Spielmeyer* als auch bei Fettfärbung intakt.

Die *Skelettmuskulatur* ist ähnlich wie dies bereits von der quergestreiften Muskulatur der Zunge und der glatten Muscularis des gesamten Darmtraktes verzeichnet wurde, hochgradig amyloid infiltriert. Die Muskelbündel durch mächtige Klumpen von Amyloid, welche das Perimysium internum erfüllen, auseinandergedrängt, die Muskelfasern selbst zum Teil verschmächtigt, so daß man neben normal breiten ganz schmale Fasern antrifft. Sie zeigen ungleiche Färbbarkeit, bei starker Vergrößerung vermissen wir an einzelnen Fasern die Querstreifung, während sie an anderen noch erhalten ist. Hier und da auch ganz homogene, wie hyalin aussehende Muskelfasern. Die Sarkolemmkerne nur an einzelnen Stellen etwas vermehrt, haben jedoch ihre normale Stäbchenform sowie ihren Chromatinreichtum behalten. Im Zwischengewebe ist das Amyloid vorherrschend. Hingegen keine Vermehrung von Fett oder Bindegewebe. Also: Einlagerung von Amyloid ins Bindegewebe des Perimysium internum mit konsekutiver einfacher Atrophie der contractilen Substanz. Übergreifen des Amyloids auf die Muskelsubstanz nicht mit Sicherheit nachweisbar.

Auf einem Durchschnitt durch die Pars cavernosa der *Harnröhre* sieht man streckenweise erhaltenes Cylinderepithel. Sowohl in der Submucosa, wie im Bereich des Corpus cavernosum zeichnen sich die Amyloidansammlungen dadurch aus, daß sie in Scheiben auftreten, die von einem schmalen Bindegewebsring eingeschlossen werden. Diesem liegen häufig unmittelbar Gefäßräume an. Im Zentrum der Amyloidschollen sind Capillaren und Zellkerne enthalten. Die Amyloidscheiben erreichen nirgends das Epithel, sondern sind stets durch Bindegewebsstreifen von demselben getrennt.

Außer in der eben erwähnten Form liegen im Corpus cavernosum Amyloidschollen auch dicht dem Endothelbelag von Bluträumen an und folgen als Band den geschlängelten Linien des entleerten Blutraumes. Die Bündel der Tunica

albuginea sind durch zahlreiche, unregelmäßige Amyloidanhäufungen auseinander geschoben.

In der *Harnblase* hauptsächlich die Faserhaut und die Muskelschichten infiltriert, die Veränderungen der Tunica propria mucosae auf die Gefäße beschränkt.

Die Bündel der Faserhaut zum größten Teil durch ein Band ersetzt, das aus geschlängelten Amyloidstreifen gewoben ist, die in Wellenlinien zum Teil parallel miteinander verlaufen, zum Teil netzförmig verschlungen sind.

In der Muskelschicht sind in gleicher Weise wie im Darm Muskelfasern und Bündel von Amyloidschlingen eingeschnürt, während zu gleicher Zeit größere Amyloidansammlungen in dem Bindegewebsstreifen Gruppen von Muskelbündeln auseinanderschieben. Diese Einlagerungen in die Muskulatur sind das Substrat jener Knötchen, die bereits makroskopisch im Innern der Blase wahrnehmbar waren. Die nicht infiltrierte Schleimhaut bildet einen über den Knötchen gelegenen Überzug.

Das Stroma der *Prostata* unverändert, sind mittlere und größere Gefäße von breiten Amyloidringen eingescheidet..

Haut: Zur histologischen Untersuchung wurden sowohl vom Lebenden wie von der Leiche aus den meisten Krankheitsherden Stücke entnommen, die auch die tieferen Gewebsschichten miterfaßten. Fixierung je nach der Größe der Gewebsscheiben in absolutem Alkohol, in einem Alkohol-Formol-Gemisch nach *Schaffer*, in Sublimat oder 5 proz. Formol. Die einzelnen Fixierungsflüssigkeiten gaben für die Färbbarkeit einzelner Gewebsbestandteile günstige Vorbedingungen, für die Darstellung von Amyloid gebührt jedoch keiner derselben ein Vorzug; es wurde auch die Erfahrung gemacht, daß das Amyloid der Haut in Paraffinschnitten mit der gleichen Verläßlichkeit wie in Gefrierschnitten durch mikrochemische Reaktionen darstellbar ist. Wir haben daher zwar beide Methoden verwendet, von der Paraffineinbettung jedoch mit Rücksicht auf die vielen Vorteile, die sie bezüglich Feinheit und Haltbarkeit der Schnitte bietet, überwiegend Gebrauch gemacht. Die Beständigkeit der Färbung scheint, eine richtige Technik, bei der hauptsächlich auf Säurefreiheit der Einschlußmittel zu achten ist, vorausgesetzt, von Art und Alter des Amyloids abzuhängen, denn in einem unserer Fälle blieben Präparate seit 2 Jahren vollkommen unverändert, während in einem anderen nach kurzer Zeit nicht nur die Metachromasie im fertigen Präparat erloschen war, sondern auch in frischen Schnitten, die aus alten Paraffinblöcken oder aus in der Fixationsflüssigkeit gehaltenem Material hergestellt wurden, nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Hingegen blieb auch hier die charakteristische Färbung bei Behandlung nach *van Gieson* unverändert erhalten. Diese Anschauung erfährt auch dadurch eine Stütze, daß, wie sich später ergeben wird, die Amyloidablagerung bei dem eben angezogenen Fall in anderer Form und Menge erfolgte.

Zum Nachweis des Amyloids wurde eine Jodlösung gelegentlich in der vorgeschriebenen Kombination mit Schwefelsäure, ferner Gentianaviolett oder Methylviolett in stärkster Verdünnung, sowie van Gieson verwendet, wobei zum Studium feinerer Details den beiden letztgenannten Methoden der Vorzug gebührt. Im übrigen jedoch sind die morphologischen Eigenarten des in homogenen Schollen und Klumpen abgelagerten Amyloids so hervorstechend, daß diese Substanz, nachdem ihre Natur durch mikrochemische Reaktionen festgestellt war, mit jeder beliebigen Färbung leicht erkennbar war. In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Übersichtspräparaten z. B. ist Amyloid meist schinkenrot oder auch graurötlich, auf jeden Fall von den eosinophilen Gewebsbestandteilen mit voller Sicherheit abzugrenzen.

Eine Unterscheidung war namentlich gegenüber Hyalin und Schleim nötig. Während bezüglich Hyalins ohne spezifische Färbung eine Täuschung um so eher

möglich ist, als nach der Ansicht der Autoren (*Lubarsch, Schichicek, Krause, Steinhaus, Schilder, Litten*) Hyalin und Amyloid bei krankhaften Prozessen gleichzeitig vorkommen und auch ineinander übergehen können, scheint mir eine Verwechslung mit Schleim in Rücksicht auf die schollige Beschaffenheit unserer Ablagerung unwahrscheinlicher. Immerhin ist das Verhalten gegenüber metachromasiegebenden Anilinfarbstoffen kein Vorrecht des Amyloids sondern auch dem Schleim, dem Knorpel und den Granulis der Mastzellen eigentümlich. Von Färbungen zur Darstellung des Hyalins wurden außer dem van Gieson-Gemisch noch eine von *Weigert* modifizierte Gram-Methode, sowie Säurefuchsin und Pikrinsäure nach *Unnas* Vorschlag herangezogen, während Mucikarmin und Kresylechtviolett, sowie Thionin zur Auffindung von Schleim dienen sollten.

Außerdem benützten wir zur Sichtbarmachung des elastischen Netzes die Angaben von *Unna-Tänzer*, sowie *Weigert*, ferner bildeten wir Kombinationen verschiedener Methoden und schließlich machten wir noch von Hämatoxylin-Eosin, polychromem Methylenblau und Methylgrün-Pyronin Gebrauch. Die spezifischen Färbungen der elastischen Fasern sind meistens deswegen unnötig, weil diese auch bei Gentiana-Violett-Färbung, die das Amyloid darstellt, elektiv zur Anschauung gebracht werden.

Das Amyloid gab in den Hautstücken ebenso wie in den inneren Organen alle drei charakteristischen Reaktionen und änderte auch auf Zusatz von Schwefelsäure nach Vorbehandlung in einer Jodlösung in erwarteter Weise seine Farbe. Auch war es morphologisch charakterisiert; es wird in homogenen, glasig aussehenden Schollen, Balken und Klumpen von verschiedener Form und Größe im Gefäßbindegewebsapparat, nach einzelnen Autoren auch in den Lymphgefäßen abgelagert. In letzteren konnten wir es in der Haut nicht nachweisen.

Durch Anhäufung in den Gewebsspalten verdrängt und erdrückt es allmählich das Nachbargewebe. Die Kenntnis dieser Tatsache hat auch dazu geführt, die alte Bezeichnung amyloide Degeneration fallen zu lassen und den Vorgang als Infiltration zu benennen.

Eine Voraussetzung für die Amyloidbildung ist die Zirkulation eines kolloidgelösten Eiweißkörpers, der in den Bindegewebsspalten unter Einwirkung von gepaarten Schwefelsäuren, die daselbst eine Vermehrung erfahren, ausgefällt wird. Mit Benutzung moderner Begriffe kann man auch von einer Überführung des Sol- in den Gelzustand sprechen. Jedenfalls erfolgt auch nach unseren Präparaten in der Haut sowie in den inneren Organen die Ausflockung des Eiweißkörpers, d. h. die Bildung von Amyloid ausschließlich in den Bindegewebsspalten, und zwar in amorpher Form. Ablagerung in den Zellen, über die gelegentlich berichtet wird (*Askanazy*), haben wir nie gesehen. Krystallbildungen, wie sie *Maximow* in der amyloidinfiltrierten Leber von Pferden, *Kuczynski* an Mäusen bei experimenteller Amyloiderzeugung beobachten konnte, fehlten.

Die einzelnen Amyloidschollen nehmen die Farben — gleichgültig, welche ihnen angeboten wird — nicht alle mit der gleichen Intensität an und es bestehen daher in einer Amyloidansammlung mancherlei Farbenabstufungen. Von verschiedenen Autoren (*Davidsohn, Hansemann*) wird bezüglich des Amyloids der inneren Organe erwähnt, daß auch nahe beieinander liegende Amyloidmassen der gleichen Region sich den drei

charakteristischen Reaktionen gegenüber ungleich verhalten. Bestimmte Partien, welche einwandfrei die Jodreaktion geben, zeigen keine Metachromasie und umgekehrt. Diese Eigenart wird mit dem unterschiedlichen Alter einzelner Amyloidteile und der wechselnden Zusammensetzung des Amyloids, dessen chemische Formel noch nicht vollkommen feststeht und vielleicht wandelbar ist, erklärt. Speziell die Jodschwefelsäurereaktion soll erst auf der Höhe der Amyloidbildung ausführbar sein und bei jugendlichen Stadien fehlen. Diese Eigentümlichkeit des Amyloids haben wir zwar an den inneren Organen bemerkt, in der Haut selbst spielt sie nur eine untergeordnete Rolle, und namentlich kamen nie Herde von Amyloid zur Beobachtung, bei denen eine der genannten Reaktionen nicht mindestens in einem Teil der Anhäufung ausführbar war.

Amyloid ist in allen Schichten der Cutis in wechselnder Anordnung und Menge verteilt. Zu dem Deckepithel steht es in Beziehungen, die so regelmäßig wiederkehren und auch in anderen Organen Analoga finden, daß sie als gesetzmäßig bezeichnet werden können. Aber auch das Verhalten des Amyloidinfiltrates den Anhangsgebilden gegenüber und die Art der Ablagerung im Fettgewebe weist ebenso wie die Infiltration der Gefäße und die Anlagerung an die Elastica charakteristische Züge auf.

Das Ausmaß der hervorgerufenen Zerstörung und Formveränderung der Gewebe ist von der Ausdehnung und Örtlichkeit des Infiltrates abhängig. Über diese Vorgänge wird bei der Besprechung einzelner Gewebsstücke Aufschluß gegeben werden. Hier seien nur noch einige Bemerkungen über den Aufbau der Infiltrate vorausgeschickt.

Die kleinen Amyloidteile haben Knollen-, Walzen-, Schollen- oder Balkenform, treten zerstreut und isoliert auf oder bilden nahe aneinandergedrängt kleinere oder größere Inseln von kugeliger oder elliptischer Gestalt, die von schmäleren oder weiteren Spalten durchzogen werden. Die Schollen des Amyloids vereinen sich auch zur Bildung von Bändern, Netzen oder großen Massen. In Amyloidinseln sind häufig Bindegewebsfasern und -bündel, elastische Fasern, Capillaren, mehr oder weniger veränderte Bindegewebskerne, Pigment und Fettzellen eingeschlossen. Doch werden diese Einschlüsse um so seltener, je mächtiger und scheinbar je älter die Amyloidansammlung ist.

An vielen Stellen der Haut ist die Anhäufung der eingelagerten Substanz so massig, daß ihre Anwesenheit schon an frischen Hautstücken mit freiem Auge erkannt und an gefärbten Schnitten leicht lokalisiert werden kann.

Aus zahllosen Schnitten, die eine Übersicht über die verschiedensten Hautpartien geben, heben wir einige typische Befunde hervor. Die Eigenart des Befundes scheint durch die anatomische Besonderheit des Hautbezirkes, in dem die Erkrankung lokalisiert ist, und das Alter der klinischen Erscheinungen beeinflußt zu sein.

Kleine Herde. (Abb. 5.)

Die überwiegende Menge des über die Hautschichten verteilten Amyloids ist in den obersten Abschnitten der Cutis angesammelt. Dicht aneinandergedrängte, runde, ovale, wurstförmige oder ganz unregelmäßig gestaltete Amyloidschollen sind zu scharf begrenzten Inseln vereinigt. In diesen Herden, die meist eine ovale, selten eine kugelige Gestalt haben, verlaufen schmale Schlitze, ohne sichtbaren Inhalt und ohne Wandbekleidung. Diese Herde nahmen in der Übergangszone zwischen Str. reticulare und papillare ihren Ausgang und nähern sich dem Deckepithel in verschiedenem Grade. Über den kleinsten Herden ist das zarte Geflecht des Str. papillare erhalten und zugleich auch Falten und Drüsenleisten der Epidermis, deren einzelne Schichten — das Str. cylindricum, spinosum und granulosum — noch erkennbar sind. Die Mehrzahl der Knoten jedoch dehnt sich ins Str. papillare hinauf aus und führt zu einem Schwund der Epidermiszapfen, so daß sich ein glattes, verdünntes Deckepithel wie eine Schale über die Knoten legt.

Während normalerweise die Bindegewebsbündel des Str. papillare ein lockeres Geflecht bilden und von der Basis der Papille gegen die Spitze verlaufen, ziehen über den infiltrierten Partien die restlichen Fasern parallel zur Epidermis-Cutisgrenze.

Der Pigmentgehalt schwankt je nach der Art des untersuchten Knötchens, ist jedoch niemals hochgradig.

Das Amyloid ist meistens zu soliden, gut begrenzten Knoten angeordnet, doch sieht man auch im Str. papillare und retikulare vereinzelte kleine Schollen, welche die Größe von weißen Blutkörperchen nicht weit überschreiten. In mit Gentianaviolett gefärbten Schnitten erinnern diese Schollen an Spritzer von roter Tinte.

Einzelne Bündel der Arrectores pilorum sind mit Amyloid in der Weise infiltriert, daß einzelne Schollen zwischen die Bindegewebsfasern eingeschoben wurden.

Die tieferen Schichten des Str. reticulare und subcutaneum sind nicht in der gleichen Art und in dem gleichen Ausmaße wie die höheren Bindegewebsschichten ergriffen. In diesen Gewebslagen finden sich zwar sehr zahlreiche größere und kleinere Schollen zwischen den groben Bindegewebsbündeln eingelagert, sie ordnen sich jedoch selten zu größeren Herden an.

Das subcutane Fettgewebe ist meist verschont. Dort, wo Einlagerungen ins Fett vorkommen, beschränken sie sich auf kleine, weit zerstreute Bezirke, in denen die Ablagerung in Form kleiner Knollen erfolgt. Diese sind zu Häufchen aufgeschichtet oder zu kleinen Ketten aneinandergereiht, zwischen die Fettzellen gelagert, ohne daß dadurch das aus Zellmembranen gefügte Gitter zerstört wird. In diesen beginnenden Stadien ist es leicht zu erkennen, daß das Amyloid im Gefäßbindegewebsapparat der Läppchen abgelagert wird und sich bloß um die Zellmembranen legt, ohne diese zu substituieren.

Selten reichen Amyloidschollen an die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen heran, und in diesen Präparaten sind die Umhüllungen der Drüsengänge intakt.

Das elastische Gewebe auseinandergedrängt und zerrissen. Zwischen den Amyloidschollen der oberflächlichen Herde einzelne abgebrochene, horizontal oder senkrecht verlaufende elastische Spieße oder Netzteile. Dort, wo die Kuppe des Amyloidknotens der abgeflachten Epidermis sehr nahegerückt ist, fehlen in dem trennenden Bindegewebe die gegen die Papillenspitze strebenden Reiser des subepithelialen Fasernetzes entweder gänzlich oder einzelne Fäserchen sind umgebogen und parallel zur Oberfläche zwischen Epidermis und Amyloid eingepreßt. An Stellen, an denen die eingelagerten Knoten von der Epidermis zurückweichen,

liegen von der Unterlage abgerissene Netzteile. Auch sieht man an den seitlichen Randpartien der Knoten Schollen, die in die Maschen erhaltener Netzteile eingefügt sind.

In den tieferen Schichten des Str. reticulare und subcutaneum ist eine Schädigung des elastischen Netzes nicht wahrnehmbar.

Analgegend. Dieses Stück zeichnet sich dadurch aus, daß die amyloide Infiltration der Hauptsache nach nicht in den oberflächlichen Bindegewebsschichten,



Abb. 5. A. Kl.: Kleines Knötchen Paraffineinbettung, Färbung mit verdünnter Gentianaviolettlösung, Amyloidschollen leuchtend rot. Elastica elektiv gefärbt.

sondern in den tieferen Geflechten erfolgte. Im Str. papillare kam es nur zur Entwicklung kleinerer Herde, die weit auseinander liegen. Epithelzapfen etwas verbreitert und verlängert, geringe Hyperkeratose, sowie reichlichere Pigmentanhäufung in der unteren Zellreihe der Epidermis.

In diesen Präparaten fällt die außerordentlich starke Erweiterung der Capillaren und kleinsten Gefäße in allen Schichten auf. In den tieferen Teilen des Str. reticulare, namentlich aber in der Subcutis tritt die Mitbeteiligung der kleinen Gefäße am amyloiden Prozeß besonders deutlich hervor. Teils sind in die Media Schollen eingelagert, teils wölben sie die Intima gegen das Lumen vor. Das Str. subcutaneum und die angrenzende Lage des Str. reticulare sind in diesem Prä-

parate der eigentliche Sitz der Infiltration; es finden sich daselbst solide Herde, sowie vereinzelte Schollen. Auch treten die Beziehungen zu den Haaren deutlicher hervor, indem Amyloidschollen in bindegewebigen Haarbälgen angetroffen werden.

Das Fettgewebe ist in diesen Hautpartien nur spärlich entwickelt; wo es auftritt sieht man Läppchen, die durch eingeschobene Amyloidschollen von allen Seiten umgeben und aus ihrem Zusammenhange gerissen sind. Die Schollen berühren die Membranen der randwärts stehenden Fettzellen, wobei die Membranen deutlich sichtbar bleiben. Vielfach treten die Schollen nur an mehreren Stellen an ein Läppchen heran. Die Einkreisung ist eine unvollständige und an der freien Seite bleiben Bindegewebsfasern oder Capillaren ungeschädigt erhalten. Das gleiche Schicksal wie Zellnester kann auch einzelne Fettzellen ereilen. Diese liegen dann entweder mit erhaltener Umhüllung zwischen denAmyloidschollen. oder, wenn diese zugrunde gegangen ist, bleibt in einem Amyloidknoten ein kreisförmig begrenzter Hohlraum zur Aufnahme des Fetttropfens zurück.

Die Elastica ist vielfach trotz massiger Einlagerungen auffallend wenig geschädigt und auch bei hoch an das Epithel heranragenden Herden sieht man an gelungenen Präparaten ein subepitheliales Fasernetz, dessen feinste, aufwärtsstrebende Ästchen die Wurzelfüßchen der basalen Epithelzelle umspinnen. Besonders widerstandsfähig sind namentlich die stärkeren elastischen Bänder, die parallel mit den Bündeln des retikulären Gewebes verlaufen.

Die normale *Scrotalhaut* weist einige Besonderheiten auf, an die vor Besprechung der pathologischen Veränderungen kurz erinnert werden soll. Epidermis dünn, das Str. granulosum sowie lucidum fehlen, Pigmentgehalt erhöht. Die Cutis erhebt sich zu kleineren und größeren Papillen. Eine Besonderheit der Haut ist ihr Reichtum an Muskulatur, die sich in eine schmälere, aus quer verlaufenden Bündeln zusammengesetzte, in der Cutis gelegene und in eine breitere, aus kräftigeren, längsgerichteten Bündeln gebildete subcutane ordnet. Auf diese Muskelschicht folgt ein lockeres, fettloses Unterhautgewebe, dem sich jene Lamelle anschliesst, welche in die Tunica vaginalis übergeht.

In seiner Hauptmasse liegt das Amyloid in den obersten Cutisschichten subepithelial im Bereiche eines breiten Bandes, das bereits vereinzelte Muskelbündel einschließt, im allgemeinen jedoch höher als die obere Muskelschicht gelegen ist. Die Amyloidherde haben meist Kugelform, liegen nur auf kurzen Strecken locker nebeneinander oder sind durch schmale, senkrecht zur Oberfläche ziehende Bindegewebsbalken getrennt, meist konfluieren sie und bilden einen zusammenhängenden Streifen, über den das Epithel ohne wesentliche Erhebungen hinwegzieht. Die pigmentierte Epidermis ruht auf einer sehr dünnen Bindegewebslage, die aber nirgends von dem darunter liegenden Amyloid durchbrochen wird. Der ersten Reihe, meist zusammenhängender Amyloidherde, schließt sich tiefer unten mitten in der Muskelschichte in der Höhe der Drüsen eine zweite an, die gleichfalls aus großen, aber weit auseinanderliegenden Herden besteht, welche die Muskelbündel weit auseinander drängen. Unter den tiefer gelegenen Herden befinden sich auch solche, die nicht, wie es durchschnittlich der Fall ist, aus plumpen Schollen zusammengesetzt sind, sondern aus konzentrisch angeordneten, schmalen Amyloidbändern. In der Mitte gelegentlich Schweißdrüsen, während andere Drüsengruppen in einem einfachen Amyloidring liegen, der sie locker umschließt. Während bei den eben beschriebenen Einhüllungen eine Infiltration der Drüsenbestandteile fehlt, findet diese an anderen Drüsen statt, bei denen Schollen zwischen Membrana propria und Epithel eingedrungen sind; diese verursachen, daß die über den Schollen sitzenden Epithelzellen niedriger sind als die benachbarten. Die Infiltration beschränkt sich in dieser Schichte nicht bloß auf die

Bildung von Knoten und Knäueln, sondern ergreift auch die Muskelbündel in der Art, daß auf einem Querschnitt ein äußerst dichtes Netzwerk aus Amyloid sichtbar wird, in dessen engen Maschen verschmächtigte Muskelbündel eingeklemmt sind.

Haare und Talgdrüsen nur sehr spärlich vorhanden und dann gelegentlich in Amyloidmassen eingepanzert und im Zustande der Atrophie.

In der fettlosen Subcutis und ihrer Muskelschicht keine Amyloidablagerung, nur die hier reichlich verzweigten größeren Gefäße, unter ihnen besonders auch die Venen, zeigen Infiltration in Form herdförmiger Einlagerungen in die Media oder unter das Endothel.

Die Elastica verhält sich in den oberen Partien des Str. papillare und reticulare wie bei den kleinen Hautstücken und ist in den tieferen Cutisschichten nicht verändert.

Auffällig in diesem Präparat ist noch eine Unterschiedlichkeit in der Färbbarkeit einzelner Amyloidmassen. Man sieht Schollen, die ihrem morphologischen Verhalten nach als Amyloid zu erkennen sind, unspezifisch gefärbt, mitten in charakteristisch gefärbten Partien.

Haut des Mons Veneris. An jenen Hautpartien, an denen die klinischen Erscheinungen am deutlichsten ausgesprochen waren, erfolgte auch die Amyloidablagerung im reichsten Ausmaße und hatte die auffallendsten Änderungen der Haut zur Folge. Schon mit freiem Auge kann man am gefärbten Präparate die Verteilung des Amyloids übersehen, da im *van Gieson*-Schnitt die gelben Flecke, welche die Amyloidlager kennzeichnen, sich deutlich vom roten Bindegewebe abheben, während bei metachromatischer Färbung rote Herde auf schwachblau gefärbtem Grunde aufleuchten.

Am Mons Veneris ist Amyloid in größter Menge in den obersten Cutisschichten aufgestapelt, darauf folgt ein schmales, von fremden Einlagerungen relativ freies Band, dann die Zone mit den Querschnitten der von Amyloid eingeschlossenen Haare und Drüsen. Diese Schichte schließt fast ohne Übergang an die Subcutis an, deren Gewebsbestandteile im weitesten Umfang durch Amyloid verdrängt wurden. In den obersten Lagen des Str. reticulare und im Str. papillare ist Amyloid zu dicht stehenden Hügeln, die sich nach oben bald zu einer Spitze formen, bald mit einer breiten Kuppe abschließen, aufgetürmt. Ganz selten ist die sonst breite Basis eingeschnürt, so daß eine Amyloidkugel auf schmalem Hals der Haut wie ein Fibroma pendulum aufsitzt. Die Epidermis folgt als eng anliegender Überzug den Erhebungen und Einsenkungen. Die Täler, die hier entsehen, sind sehr schmal und reichen meist bis zu jener Linie herab, auf der die Basis der Amyloidherde ruht, nur selten liegt die Talsohle höher.

Auf dem tiefsten Punkt der Einsenkung bildet meist ein Follikel den Stützpunkt für die hochgewölbten Epidermisbogen, die auf der Höhe der Kuppe, sowie an den Abhängen bis auf eine Zellage, die aus kubischen oder auch abgeplatteten Zellen besteht, reduziert sind. Nur beim Übergang ins Epithel der Haartrichter nimmt die Epidermis wieder an Dicke zu und bildet auch Zapfen.

In den Epidermiszellen Pigment, das auf den absteigenden Schenkeln zunimmt. Das Amyloid, welches die Kuppen ausfüllt, ist nur selten durch einen schmalen gefäß- und elasticaführenden Bindegewebsstreifen geteilt, stellt meist eine solide Masse dar,in der spärliche, längere Kerne, Capillaren und gelegentlich einzelne, mit gelbem Pigment erfüllte Zellen eingeschlossen sind. An einzelnen Stellen sind auch auf der Höhe der Vorwölbung Bindegewebsfasern zwischen Amyloid und Epithel eingeschoben, doch ist meist der Kontakt ein unmittelbarer. An den absteigenden Schenkeln drängen häufiger auch dickere Bindegewebsbündel das Amyloid zurück.

Wie aus dieser Beschreibung ersichtlich, sammelt sich das Amyloid in regelmäßig angeordneten, soliden Herden und nur selten schließen sich an der Basis

noch einzelne, kleine, in die Cutis versenkte Inseln an. Die Erhebungen sitzen einer grobmaschigen Lage des Str. reticulare auf, welche nur in geringerer Menge wabig aussehende Amyloidschollen zwischen den Bündeln aufgenommen hat.

In der Höhe der Talg- und Schweißdrüsen reihen sich Amyloidscheiben von kreisrunder oder ovaler Begrenzung in verschieden großen Zwischenräumen aneinander. In diesen Scheiben sind zentrale oder exzentrische Querschnitte von Haaren oder Haargruppen sowie Durchschnitte von Talg- und Schweißdrüsen mit den zuführenden Gefäßchen eingeschlossen.

Während nun in einem Teil der Fälle das Haar außer vom intakten bindegewebigen Haarbalg noch von einem weiteren Bindegewebsring eingehüllt bleibt und auf diese Weise durch einen Wall gegen die Amyloidmasse abgegrenzt erscheint, dringt in anderen Fällen Amyloid bis an die äußere Wurzelscheide vor, und zwar entweder bloß mit einem vorgestreckten Ausläufer oder allseitig durch konzentrische Einengung. Die direkte Anlagerung ist der seltenere Vorgang.

Die bei amyloider Infiltration anderer Organe viel erörterten Zusammenhänge von elastischem Gewebe und Amyloidbildung erfordern eine erhöhte Aufmerksamkeit. Daher seien zum Verständnis der vorliegenden Befunde einige Feststellungen aus der normalen Histologie nach *Rabl* vorausgeschickt.

Der bindegewebige Haarbalg umgibt das Haar erst abwärts von der Einmündungsstelle der Talgdrüsen. In jenem obersten Anteil, in welchem das Haar eine eigene bindegewebige Hülle entbehrt, wird es von einem Netz elastischer Fasern umgeben, die sich knapp unter dem Epithel ausbreiten und durch den ganzen Haartrichter bis zu den Talgdrüsen herabreichen und auch diese umspinnen. Hingegen ist das Auftreten elastischen Gewebes im bindegewebigen Haarbalg inkonstant.

Demnach haben wir bei Beurteilung des elastischen Gewebes die Höhe, in der das Haar getroffen ist, zu berücksichtigen und in den unteren Abschnitten den Mangel elastischer Fasern als ein physiologisches Vorkommnis in Rechnung zu stellen.

Die Beziehungen der Amyloidschollen zur Elastica sind wechselnde, indem bald Amyloidklumpen der Außenseite des elastischen Bandes aufsitzen, bald zwischen Elastica und Wurzelscheide eingeklemmt sind. In den vorgeschrittensten Fällen liegt die Elastica in dem Amyloidring, welcher die äußere Wurzelscheide berührt oder ist in demselben nicht mehr auffindbar.

Das Fettgewebe ist in seiner ganzen Ausdehnung ergriffen. Die horizontalen und vertikalen Bindegewebssepta, welche die Stütze für die Fettläppchen bilden, sind in ihren Grundformen erhalten, wenn auch reichliche Amyloidschollen ihre Bündel auseinanderdrängen und zur Atrophie bringen. Auch die größeren Gefäße sind in Mitleidenschaft gezogen, während die Elastica, die hier verläuft, unverändert ist. Die Fettläppchen selbst zeigen ein verschiedenes Verhalten. Häufig sieht man im Bereich der Fettläppchen das gewohnte Netzwerk mit Maschen, deren Weite in physiologischen Grenzen schwankt. Während die grobe Konstruktion dieses Netzwerkes, welches die Fetttropfen beherbergt, den Regeln zu entsprechen scheint, weisen seine Bestandteile die folgenden pathologischen Merkmale auf (Abb. 6). Die Fasern geben die charakteristischen Amyloidreaktionen, sind vielfach etwas dicker und erfahren häufig in den Knotenpunkten Anschwellungen. Ein mit Tinte auf Löschpapier gezeichnetes Netz, dessen Linien an vielen Punkten auseinandergeflossen sind, veranschaulicht am deutlichsten das hier vorliegende Bild.

Durch Vermehrung und Verbreiterung dieser Anschwellungen und durch Verdickung der Amyloidbänder kommen alle Übergänge zu jenen Stadien zustande, bei denen das Gitterwerk eines Läppchens verwischt und der betreffende

Bezirk von Amyloidschollen gänzlich ausgefüllt ist. In die Reihe der Übergangsformen gehört die Entstehung glomerulusartiger Schlingen, sowie die Bildung geschlängelter Guirlanden, die größere Lappen einrahmen.

Bei der schweren Kachexie, die bei dem Patienten bestand, war ein starker Schwund des Fettgewebes zu erwarten, doch fand sich nirgends jene Ansammlung junger Zellen, welche die Wucheratrophie anzeigen.

Den groben elastischen Bändern, die sich zu Maschen vereinigt in der Tiefe der Subcutis finden, liegen nicht selten Amyloidschollen an, wie sich sowohl an längs- wie an quergetroffenen Spiralen feststellen läßt. Außerdem sieht man

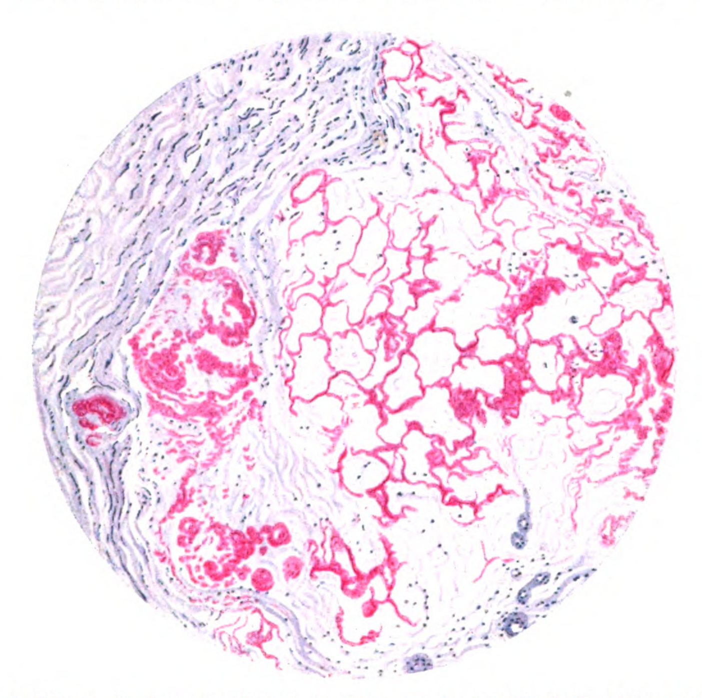


Abb. 6. A. Klinger. Haut aus der Gegend des Mous veneris, Paraffinschnitt, Färbung mit verdünnter Gentianaviolettlösung. Amyloide Infiltration des Gefäßbindegewebsapparates in subkutanen Fett. Amyloidgitter, Anschwellungen in den Knotenpunkten, Infiltration eines Septums. Amyloid leuchtend rot.

kleine Amyloidklumpen, die in ihrem Zentrum einen quergetroffenen elastischen Stab einschließen.

Haut ohne sichtbare Knötchen. Nur selten liegt ein Knoten subepithelial im Papillarkörper. Lange Strecken des Stratum papillare sind von fremden Einlagerungen verschont, trotzdem ist die Epidermis verdünnt und überzieht als einreihiges Deckepithel die Lederhaut. Auch im Str. reticulare sind breite Amyloidringe an Haarquerschnitt oder Drüsen vereinzelte Vorkommnisse, und auch die zwischen die groben Bindegewebsbündel abgesonderten Amyloidschollen sind sowohl in bezug auf Zahl und Größe sehr beschränkt.

Hingegen ist das Subcutangewebe in ausgedehntem Maße infiltriert, und zwar sind vereinzelte kleine, häufiger größere Amyloidmassen zwischen den Bündeln der Septa eingenistet.

Im Fettgewebe hat die Infiltration die Netzstruktur des hier verzweigten Gefäßbindeapparates nachgeahmt.

Die Elastica ist im allgemeinen reduziert.

In besonderem Umfang sind mittlere und größere Gefäße erkrankt, und zwar nicht bloß herdförmig sondern im ganzen Umfang, so daß meist ein mehr oder weniger vollständig mit Endothel ausgekleidetes Amyloidrohr vorliegt.

Hauttumor. Die Haut über der Geschwulst war klinisch unverändert. Diese stellt eine durch zahlreiche, quer- und längsverlaufende Bindegewebssepta in Abschnitte getrennte Fettmasse dar. Der Infiltrationsprozeß hat unter intensiver Mitbeteiligung der mittleren Gefäße das Fettgewebe in der bereits an anderer Stelle beschriebenen Art ergriffen und auch die Bindegewebssepta durch reichliche Einlagerung grober Schollen zwischen die Bündel erfaßt, während in der eigentlichen Cutis nur zerstreute, kleine, subepitheliale Herde oder Amyloidringe um Haare und Drüsen angetroffen werden.

Die Epidermis ist ohne unmittelbare Schuld subepithelialer Ablagerungen atrophisch.

In der Subcutis konnte ich einen Nerven verfolgen. dessen Fasern, wie im Querschnitt zu beobachten, in den äußerst engen Maschen eines Amyloidgitters steckten. Spezielle Färbungen zum Nachweis der Degeneration wurden nicht angeführt, doch kann man sich des Eindrucks, daß hier eine schwere Schädigung der spezifischen Elemente unvermeidlich ist, nicht erwehren.

Zusammenfassung der makroskopischen und mikroskopischen Organbefunde bei Fall K.

Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Organe führte zu dem Ergebnisse, daß hier eine allgemeine Amyloidose vorlag mit zwar sehr reichlicher Ablagerung von Amyloid, jedoch mit einer von der Regel abweichenden Auswahl der befallenen Organe. Während die großen Bauchdrüsen, die lange als Hauptdepot für Amyloid angesehen wurden und unter denen besonders der Milz eine besondere Bedeutung für die Entstehung der Prozesse zugesprochen wurde, unbeteiligt waren, betraf die Aussaat den gesamten Digestionstrakt, von der Zunge angefangen bis zum After, das Herz und das Venensystem, Blasen- und Urethralschleimhaut, die Skelettmuskulatur, das Fettgewebe und die Haut.

Wie schon aus dieser Aufzählung zu schließen ist, bekundet die Amyloidablagerung eine ausgesprochene Neigung zur Ausbreitung über größere Flächen nahe unter dem Deckepithel, wofür die Hohlorgane und die Haut die günstigen Vorbedingungen bieten. Im Darmtrakt sowie in der Blase sucht das Infiltrat durch Ausbreitung in der Subserosa, zum Teil in der Mucosa, den Kontakt mit der Oberfläche, liegt im Vorhof und den großen Venen unter dem Endothel, während in der Haut der Papillarkörper vielfach der bevorzugte Ausgangspunkt ist.

Die Erkrankung der Muskulatur ist um so stärker, als alle Abarten dieses Gewebes in den Prozeß einbezogen wurden; die glatte Muskulatur im Verdauungstrakt, in den abführenden Harnwegen, an den Gefäßen und in der Haut mit ihren Anhangsgebilden, die quergestreiften sowohl

in der Zunge als in der Skelett- und besonders angeordneten Herzmuskulatur.

Die Muskulatur ist ein Mischgewebe, das aus Bindegewebsfasern und contractiler Substanz zusammengesetzt ist, und in welchem die Amyloidgerinnung, den allgemeinen Regeln folgend, in den Spalten des bindegewebigen Anteils zustande kommt. Daher sind die atrophischen Veränderungen der eigentlichen Muskelsubstanz, die in ein amyloides Maschennetz eingeschmiegt wird, sekundär.

Eine besondere Bedeutuug kommt sowohl in pathologischer wie klinischer Beziehung der Infiltration der Skelettmuskulatur zu, da diese als sehr selten zu bezeichnen ist und die Ursache von Paresen darstellt, deren Genese klinisch schwer zu enträtseln war. Denn da die Untersuchung des Zentralnervensystems negativ ausfiel und die nachgewiesene Amyloidanlagerung an die peripheren Nervenstämme geringfügig war und nicht zu Degeneration führte, mußte die Ursache für die Parese in der Skelettmuskulatur selbst gesucht werden, wo sie in der reichlichen Einnistung von Amyloid auch gefunden werden konnte.

Während über lokale Amyloidose der Zunge öfter (*Grosz, Heiler, Schilder, Schönhof, Freckmann, Ziegler, E. Kaufmann-Johanni*) berichtet wird, schließen wir nach einer Publikation von *Hueter* auf das seltene Vorkommen dieser Substanz in der Skelettmuskulatur.

Auch den Amyloidbefunden in Blase und Urethra scheint, soweit uns die Literatur zugänglich war (*Salomin, Luksch, Tilp, Herxheimer*), ein Seltenheitswert zu gebühren.

Bei mehreren, von den Regeln abweichenden Befunden unseres Falles bestehen Analogien zu einer Beobachtung *Steinhaus'*, die sich auf eine Amyloidose des Zirkulations- und Digestionsapparates bezieht. Auch dort erfolgte eine Beschränkung des Prozesses auf einzelne Organe unter Verzicht auf die ständigen Lieblingslokalisationen der Amyloidose in den Bauchdrüsen.

Der negative Befund in der Milz ist erwähnenswert, da nach *Davidsohns* eingehenden Arbeiten die Milz nicht nur in fast allen Fällen allgemeiner Amyloiderkrankung des Menschen hauptsächlichster Fundort des Amyloids und Bildungsstätte eines für die Entstehung des Amyloids nötigen Fermentes ist, sondern auch beim Tierversuch unentbehrlich für die Erzeugung einer Amyloidose bleibt. Doch hat in letzter Zeit *Kuczynski* durch enterale und parenterale Eiweißzufuhr Amyloidose bei Mäusen erzeugt, ohne daß für das Ergebnis die Anwesenheit der Milz ausschlaggebend war.

Zwischen dem *Steinhaus*schen Fall und dem unseren besteht noch insofern eine Übereinstimmung, als in beiden keine jener Erkrankungen vorhanden war, die, wie Tuberkulose, chronische Eiterungen, Syphilis, maligne Tumoren, Nephritis usw., ätiologisch für den abnormen Stoffwechsel, der zur Amyloidbildung führt, verantwortlich zu machen sind. Unseren Fall müssen wir mit *Hansemann, Schmidt* den *genuinen Amyloidosen* zuzählen. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch darin, daß in unserem Falle im Gegensatz zu *Steinhaus* in ausgedehntem Grade quergestreifte Muskulatur und Haut bereits klinisch erkrankt gefunden wurden.

Die Efflorescenzen in der Haut haben schon makroskopisch große Ähnlichkeit mit den durchsichtigen Knötchen im Darmtrakt, in der Blase, am Endokard und in den Venen.

Die Amyloidinfiltration der Haut erfolgte in Form von Knötchen sowie in Gestalt eines flachen Tumors.

Zusammenfassung des histologischen Hautbefundes.

Die charakteristischen Züge der Amyloidose in der Haut lassen sich in den folgenden Sätzen kurz zusammenfassen.

In allen Krankheitsherden bildet das Amyloid subepitheliale Inseln, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die obere Cutisschichte der Hauptsitz der Ablagerung. Die Entwicklung der Herde beginnt in der Übergangszone des Str. papillare und reticulare und, da sie am straffen Bindegewebe des Str. reticulare ein Widerlager finden, dehnen sie sich gegen die Epidermis zu aus, die entweder gleichmäßig emporgehoben oder in verschiedenem Ausmaße vorgewölbt wird.

In die tieferen Schichten der Haut dringt das Amyloid häufig in Begleitung der Haare und Drüsen vor und zeigt auch hier wie an der Hautoberfläche die Neigung, an die epithelialen Gebilde heranzutreten.

Auch das Fettgewebe ist ein Lieblingssitz der amyloiden Infiltration, die hier unabhängig von der höherer Schichten erfolgt, so daß keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Ausbreitung des Prozesses im cutanen und subcutanen Hautgewebe bestehen.

Während aber in der eigentlichen Lederhaut das Amyloid in den Saftspalten des Bindegewebes abgeschieden wird, und die Erkrankung der kleinen Gefäße bloß eine gleichgestellte Begleiterscheinung darstellt, nimmt die Infiltration des subcutanen Fettes von den reichverzweigten Capillaren ihren Ausgang. Die amyloide Ablagerung im Fettgewebe der Haut nimmt entweder die Form eines Netzes an, indem sie einen Abguß jenes Stützgewebes darstellt, welches die Fettzellen trägt, oder bildet durch Ausfüllung der Maschen ausgedehnte Platten.

Die mittleren Gefäße, unter denen die Venen zahlreich vertreten sind, erkranken meist herdförmig, und zwar entsprechend den allgemeinen Erfahrungen, im Bereich der Media und Intima.

Amyloidschollen legen sich an elastische Fasern an oder umschließen diese, doch erweist sich die Elastica als widerstandsfähig und ist nur im Bereich großer, lange bestehender Amyloidansammlungen schwer geschädigt oder gänzlich zugrunde gegangen. An Nerven wurde wiederholt Erkrankung zuführender Gefäße sowie Einscheidung beobachtet, in einem Falle waren die Nervenfasern so eng von Amyloidschlingen umfaßt, daß eine Zerstörung derselben angenommen werden konnte.

An Hautstücken, die keine klinisch wahrnehmbaren Veränderungen aufwiesen, bestand trotzdem eine histologisch nachweisbare, ausgedehnte Amyloidinfiltration, doch breitete sich diese hauptsächlich im subcutanen Gewebe aus, während die Erkrankung der eigentlichen Cutis unter Ein-

haltung der in ausgebildeten Krankheitsherden bevorzugten Lokalisation nur angedeutet war.

Die stärkere Entwicklung der oberflächlichen Knoten scheint allmählich die klinische Erscheinung zu bedingen. Es besteht nach diesen Erfahrungen die Möglichkeit, daß der Prozeß im Capillargebiete der Subcutis beginnt oder zumindest dort rascher höhere Entwicklungsgrade erreicht, andererseits werden wir bei den sogenannten lokalen Amyloidosen eine ausschließliche Lokalisation in den subepithelialen Hautpartien kennenlernen.

Die Beobachtung der abseits vom Krankheitsherde liegenden Hautstücke ist noch in anderer Beziehung aufschlußreich. Wir haben schon bei einzelnen Krankheitsherden angemerkt, daß die Epidermis auch an Stellen, an denen der Druck der sich ausdehnenden Amyloidmassen wegfällt, verdünnt ist. Diese Erscheinung tritt hier besonders deutlich hervor.

Während wir also an vielen Hautstücken die Einwirkung des Druckes, den die Amyloidmassen auf die Epidermis ausüben, schrittweise deutlich verfolgen können, überzeugen wir uns hier, daß auch andere Vorgänge, etwa Ernährungsstörungen, die gleichen Folgen nach sich ziehen. Es gibt aber auch Hautstellen, an denen über den Herden eine echte Acanthose und Hyperkeratose bestand.

Fall 2[1]). Bürger aus Tarnopol. Aufgenommen 27. VII. 1920, entlassen 13. VIII. 1920. 2. Aufnahme 14. X. 1920, gestorben 24. I. 1921. (Abteilung Primarius Professor *L. Braun.*)

Diagnose: Polyserositis, Nephrosis (Nephritis).

Anamnese: 60 Jahre alt. Familien- und Kinderanamnese o. B. Mit 55 Jahren Menopause. Damals Ausschlag am Nacken, der aus kleinen Wimmerln bestand und einige Monate dauerte. 2 Jahre später rote und blaue Ringe um die Augen, die immer wieder verschwanden und namentlich nach Aufregungen anhielten, dann traten Streifen am Halse auf, die später bis zur Brust herabreichten. Gleichzeitig wurde Pat. beim Essen von Blasen im Munde belästigt, die manchmal bluteten. Seit 2 Jahren sehr schwach, zu jeder Arbeit unfähig, häufig Herzangst; keine oder sehr leichte Schmerzen in der Herzgegend, hingegen sehr oft Atemnot in der Nacht.

Status: Afebril. Puls beschleunigt, rhythmisch, äqual. Radialis verdickt, gerade. Blutdruck R.-R. 150.

Frische Blutungen an den Lidern, namentlich an den lateralen Winkeln, um den Mund und an der Zunge. Auch am Thorax in seinen oberen Anteilen vorne und hinten im Bereiche der Hautveränderung spontane frische Blutungen. Beim Darüberfahren entstehen an diesen Stellen sofort Blutungen. Auch an Kopf- und Genitalhaut kleine Suffusionen. Zunge belegt. Mundschleimhaut verdickt, erodiert.

Pulmo.: Beiderseits hinten unten etwa handbreite Dämpfung. Spitzen frei. Im Bereiche der Dämpfung Kompressionsatmen.

Cor.: Dämpfung im 5. Intercostalraum etwas verbreitet, sowohl nach rechts als nach links. Spitzenstoß in der Mamillarlinie im 5. Intercostalraum, nicht hebend, nicht verstärkt. Spaltung des ersten Tons, leises systolisches Geräusch an der Spitze. Zweiter Ton akzentuiert. An der Basis über der Pulmonalis, und

[1]) Demonstration Wiener dermatol. Ges., Februar 1921.

namentlich über der Aorta, sehr deutliches, systolisches Geräusch. Zweiter Ton am Erb'schen Punkt leicht akzentuiert, nicht weit fortgeleitet.

Abdomen im Thoraxniveau. Bauchdecken gespannt. Deutlicher Ascites. Leichtes Sakralödem. Leberrand etwa 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. Milz nicht zu tasten. Geringe Ödeme der unteren Extremitäten.

Harn: Albumen 5 ‰. Viele Leukocyten und wenige Epithelien. Derzeit keine Zylinder.

Blut: Sahli 110, Erythrocyten 5 500 000, Leukocyten 10 450.

Im Verlauf nahm die Eiweißmenge zu (12 ‰.); wiederholt hyaline, fein- und grobgranulierte Zylinder. Die Blutungen wechselten, es traten verstärkte Ödeme an den Beinen, sowie Anasarka auf. Schwere Atemnot.

Unter den Zeichen der Herzinsuffizienz trat der Tod ein.

Hautbefund. Die ausgedehnte Hautaffektion erstreckt sich auf die Gegend des Schultergürtels, des Halses, Nackens und der Brust. Der Hauptsache nach beginnt sie in der Höhe der Rippenbogen, ergreift in diffuser Ausbreitung die vordere Thoraxfläche und setzt sich in zwei breiten Bändern, die symmetrisch angeordnet sind, über die Seitenteile des Halses auf die Kopfhaut fort. Die Ohren, gabelförmig umgriffen, bleiben selbst verschont. Halsgrube, Schultern, Nacken in geringerem Grade beteiligt. Die genannten Partien (Abb. 7) zeigen viererlei Veränderungen in verschieden starker Ausbildung. Sie sind von kleinen transparenten Efflorescenzen bedeckt, die auf pigmentierter Basis sitzen und bei deren Betrachtung man in Unsicherheit bleibt, ob es sich um Knötchen oder Bläschen handelt [1]). Die Efflorescenzen selbst sind, wie die normale Haut, gefärbt und glitzern wie Perlen auf dunklem Grunde. Manchmal gelingt es durch Anstechen, einen Serumtropfen zu entleeren.

Ferner weist die erkrankte Haut namentlich auf der Brust alle Zeichen schwerster Atrophie auf. Das dritte Merkmal sind zahlreiche frische und alte Blutungen. Die Blutungen entstehen spontan, sind aber auch durch leichteste Quetschung der Haut im Krankheitsbereich jederzeit zu erzeugen, dabei füllen sich sofort die Efflorescenzen mit Blut, und zwar bleibt dieses Phänomen auf die Efflorescenzen beschränkt, während die intakte Haut bei diesem Versuch normal bleibt.

Endlich zahlreiche, polycyclisch begrenzte Narben.

Die Hautveränderungen belästigen die Pat. wenig und nur insoweit, als sie mit Spannungsgefühl verbunden waren und die begleitenden Blutungen die Pat. ängstigten. Zu Lebzeiten haben wir die Diagnose der Hauterkrankung nicht gestellt, sondern erst als uns das Leichenmaterial zur Verfügung stand.

Obduktionsbefund (Dozent Dr. *Th. Bauer*) (gekürzt). Mittelgroße Leiche, graziler Knochenbau und mäßig gut entwickelter Paniculus. Untere Extremitäten ödematös, Haut darüber blaß. *Haut* über Brustbein und Hals von bunter Färbung, teils bräunlich übergehend ins Violette, nur wenige Stellen mit normalem Kolorit. Stellenweise stecknadelkopfgroße Bläschen, anderwärts diffuse Abhebung der Epidermis, besonders an der linken Schulter. Kopfhaare dunkel, sehr dicht und lang. Weiche Schädeldecken sehr succulent, besonders subcutanes Fett- und Bindegewebe in eine breiig-braune Masse umgewandelt. Knöcherner Schädel mesocephal. Diploë erhalten. Harte Hirnhaut o. B. Weiche Hirnhäute zart, mäßig injiziert, Gehirn mäßig durchfeuchtet, Gehirnkammer angedeutet erweitert, Zirbel und Hypophysis o. B.

[1]) In der ersten Publikation habe ich diese Efflorescenzen auch als Blasen bezeichnet, weil es gelang durch Anstechen eine geringe Serummenge zu entleeren. Dieselbe stammt aus den erweiterten Lymphräumen, die noch bei Wiedergabe der histologischen Befunde gewürdigt werden.

Reichlicher Ascites: Weingelbe, klare Flüssigkeit, in welcher viele Tausende weißlicher, weizenkornartiger Gebilde suspendiert sind (über deren Herkunft und Bedeutung zunächst nichts ausgesagt werden kann) [1]). Beim Abpräparieren der Haut und Muskulatur vom Brustkorb bleibt an den Zwirnhandschuhen eine eigentümliche, klebrige Masse zurück, die anscheinend nur dem Fettgewebe zugehört. Am linken Rande der Zunge mehrere zackige Substanzverluste. Tonsillen groß, sonst o. B. Schilddrüse von entsprechender Größe, kolloidarm. — In beiden Pleurahöhlen Hydrops mit gleichen, weißlichen Körperchen, ebenso Hydroperikard mit Suspendierung roter Blutkörperchen.

Beide Lungen wenig lufthaltig, eigenartig fest in den Oberlappen, sowie durch Kompression vollständig luftfrei an den Unterlappen. Auf der Pleura vereinzelt

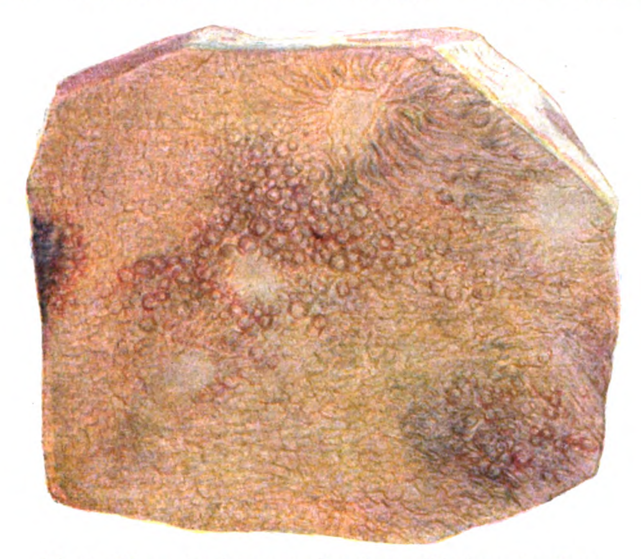


Abb. 7. Bürger. Partie aus der Brusthaut. Fältelung der Haut, durchscheinende Knötchen, Blutungen, Narben.

weißliche knorpelharte Verdickungen. — Herz in allen Anteilen beträchtlich vergrößert, von ungewöhnlich derber Konsistenz. Myokard dunkelbraun, eigentümlich glänzend und homogen. Vergrößerung und Erweiterung beider Höhlen, Kranzgefäße leicht geschlängelt. Intima der Aorta beetartig verdickt. — Nieren von höckeriger Oberfläche, derb, blaß, graurötlich, Verschmälerung der Rinde. — Nebennieren o. B. — Milz von entsprechender Größe, sehr derb, auf der Schnittfläche matter Glanz, dunkelblauviolett. — Leber bis zum Rande des Rippenbogens reichend, Konsistenz ein wenig herabgesetzt; Zeichnung auf der Schnittfläche undeutlich. — Gallenblase klein, mit dunkler Galle gefüllt. — Magen- und Darmschleimhaut o. B. — Ovarien klein, fibrös verödet, am Uterus walnußgroßes Myofibrom, Schleimhaut o. B. — Harnblasenschleimhaut blaß, zart. — Knochenmark im rechten Femur zu zwei Drittel rot, zu einem Drittel Fettmark.

Diagnose: Chronische Nephritis, zum Teil embolische Schrumpfniere mit hochgradiger Hypertrophie des Herzens. — Ungewöhnlich weitgehende Amy-

---

[1]) Es handelt sich um Fett, über dessen besondere Entstehungsart sich der Prosektor einen Bericht vorbehalten hat.

loidose des Herzens, der Milz und der Haut, sowie des gesamten Fettgewebes, der Lungen. — Beiderseitiger Hydrothorax, Hydroperikard und Ascites.

Die histologische Untersuchung der Organe bestätigte in vollem Umfang den makroskopischen Befund und gab so typische Bilder, daß sich ihre nähere Beschreibung hier erübrigt.

Es sei nur hervorgehoben, daß die Untersuchung der Zunge und Nasenschleimhaut (ein Präparat der Nasenschleimhaut wurde im Atlas von *Bauer* und *Beck* abgebildet), wenn auch in geringerem Umfang, eine Amyloidansammlung wie im ersten Fall ergab, so daß die Annahme, daß auch hier eine Amyl. der Mundschleimhaut die klinischen Symptome bedingt habe, gerechtfertigt ist.

Brusthaut. Schnitte durch die Haut, die darunterliegende Milchdrüse und ein Stück des M. pectoralis. Hier ist außer der oberen Cutisschicht bloß das Fettgewebe und in unbedeutendem Maße auch das Drüsengewebe Sitz der Erkrankung. Das Amyloid bildet in der obersten Cutisschicht (Abb. 8) nicht isolierte Inseln, sondern ein breites, gleichmäßiges Band, welches geradlinig gegen den darunterliegenden Teil des Str. reticulare abschließt und, von vereinzelten unmittelbaren Kontaktstellen abgesehen, durch einen dünnen Bindegewebsstreifen von der Epidermis getrennt ist. Die Epitheldecke verdünnt, läßt jedoch Drüsenleisten nicht gänzlich vermissen.

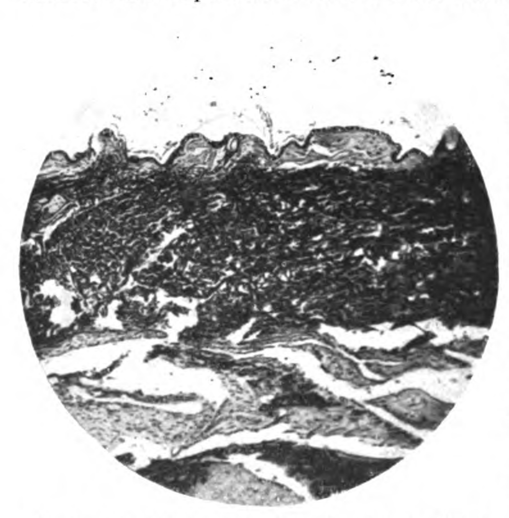


Abb. 8. Mikrophotographie. Schnitt durch die Brusthaut. Breiter Amyloidstreifen unter der verdünnten Epidermis. Färbung nach van Gieson.

Unter teilweiser Verwischung ihrer Konturen sind die Amyloidschollen zu einer Masse verschmolzen, die zahlreiche, nach allen Richtungen verlaufende Spalträume erhält, die in ihrem Längs- und Breitendurchmesser die im ersten Falle erwähnten Lücken weit übertreffen. Ein noch wesentlicherer Unterschied ist durch einen Endothelbelag gegeben, der einen Teil dieser Spalträume vollständig auskleidet. In der Leichenhaut finden sich etwa ebensoviel Spalträume, welche einen regelmäßigen Endothelbelag besitzen als solche, welche ihn entbehren, während in zu Lebzeiten excidierten und unter günstigeren Bedingungen fixierten Hautstücken die Endothelauskleidung noch reichlicher auftrat.

Die Hautdrüsen liegen unterhalb der erkrankten Zone im normalen Bindegewebe und sind hier nicht in Mitleidenschaft gezogen. Die Gefäße allerorts typisch erkrankt. Die Elastica ist in diesem Falle stärker geschädigt, fehlt im subepithelialen Amyloidbereich fast gänzlich.

Die Milchdrüse entsprechend dem Alter der Pat. auf eine spärliche Anzahl von Drüsenausführungsgängen, die in einem schmalen Bindegewebsbett in mäßiger Entfernung voneinander verteilt sind, rückgebildet. Einzelne Drüsenausführungsgänge mit dem charakteristischen Cylinderepithel von einem Amyloidring umgeben, dessen Breite etwa der Höhe des Epithels entspricht. Auch einzelne Arterien der Milchdrüse erkrankt, die zahlreichen sichtbaren Nerven verschont.

Die Milchdrüse dorsal und ventral mit Fettpolstern bedeckt, die eine kurze Besprechung erfordern, da die amyloide Infiltration in ihnen eine andere als die bisher beschriebene Form gewählt hat. Das Fettgewebe in isolierte Lappen getrennt, die teils unverändert sind oder die für Wucheratrophie charakteristische Zellvermehrung enthalten, teils infiltriert sind. In den erkrankten Lappen ist das für die Aufnahme der Fetttröpfchen bestimmte Netz nur in beschränktem Umfang durch Amyloidfasern nachgeahmt. Der übrige Anteil des Lappens be-

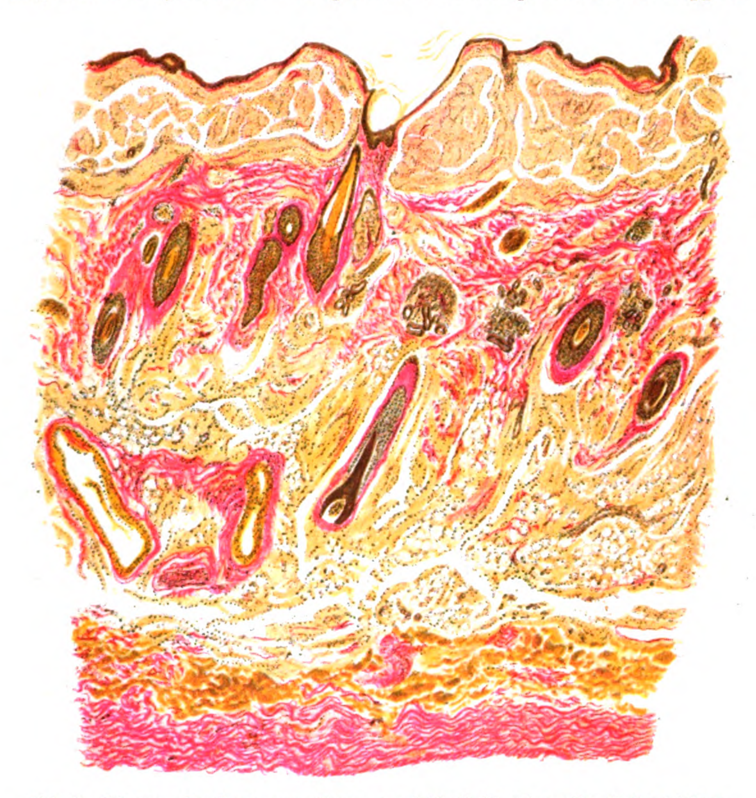


Abb. 9. Bürger. Kopfhaut, van Gieson, amyloide Infiltration aller Cutisschichten. Amyloid gelb.

steht aus einer zusammenhängenden Amyloidmasse, in welcher vereinzelte noch erhaltene Fettzellen und Zellengruppen eingegossen erscheinen.

M. pectoralis frei von Amyloid im Gegensatz zu den Muskeln der Extremitäten. Seine Fasern verschmälert, Querstreifung erhalten, es fehlen Zeichen fettiger oder hyaliner Degeneration, also einfache Atrophie. Die letzterwähnte Tatsache ist wichtig, weil in der Literatur häufig Kombination von Amyloid und Hyalin, die wir bisher vermißten, angeführt werden.

Die Kopfhaut erwies sich bereits bei der Sektion als pathologisch, indem das subcutane Gewebe beim Ablösen vom Schädeldach in eine bröcklige Masse zerfiel. Während wir bei der Schilderung anderer Präparate von einer Infiltration des Gewebes geringeren oder höheren Grades gesprochen haben, geben wir bei Betrachtung der Kopfhaut die Tatsachen richtiger wieder, wenn wir die Lage, welche

die Anhangsgebilde und das restliche Stützgewebe in der Amyloidmasse einnehmen. beschreiben. Die Kopfhaut (Abb. 9) in allen Cutisschichten bis zur unverändert gebliebenen Galea durch eine zusammenhängende Amyloidmasse ersetzt, die von unverletzter Epidermis überzogen wird und in der Bruchstücke der Haut eingemauert wurden.

Die Epidermis besteht selten aus ein bis zwei, meist aus mehreren Lagen. ist meist an der Grenzlinie der Cutis glatt, doch erhebt sie sich gelegentlich zu Drüsenleisten.

Zwischen Epidermis und Amyloidmasse, wie erwähnt, als Rest des Str. papillare ein schmaler Bindegewebsstreifen eingeschaltet, der nur gelegentlich durch Amyloidschollen, die mit dem Epithel in unmittelbarem Kontakt stehen, unterbrochen ist. Haare sind meist, wie aus Querschnitten zu entnehmen ist, in eine Bindegewebsscheide eingepackt, doch zeigen günstige Längsschnitte auch eine Infiltration des bindegewebigen Haarbalges und der Haarpapille. Trotzdem die Ernährung der Haare, da auch die Capillaren erkrankt sind, sehr ungünstig ist, sieht man neben Kolbenhaaren neugebildete Haaranlagen.

Das gleiche gilt auch für Schweiß- und Talgdrüsen, doch fehlt bei diesen häufiger stellenweise die schützende bindegewebige Bekleidung.

Eine Einteilung der Cutis ist auf Grund der Beschaffenheit des Bindegewebes, da die Haut durch Amyloid ersetzt ist, unmöglich, doch geben die eingelagerten Gebilde Hinweise, aus denen auf die substituierte Schichte geschlossen werden kann.

Außer als Bekleidung der Anhangsgebilde treten Bindegewebsbündel nur noch in Begleitung der großen Gefäße der tiefen Subcutis und als spärliche Züge im Str. reticulare auf.

Die bei der Brusthaut erwähnten, endothelbekleideten Spalträume finden sich auch in der Kopfhaut in noch größerer Anzahl und beschränken sich hier nicht auf die oberflächlichen Amyloidschichten, wenn sie daselbst auch zahlreicher sind, sondern sind über die gesamte Amyloidmasse verteilt. Im subepithelialen Gebiete, in welchem die Spalten näher aneinandergerückt sind, finden sich die Verbindungsbrücken vielfach durchtrennt, so daß das Gewebe in kleine Brocken zerfallen ist (Abb. 9). In der Tiefe ist der Zerfall in der Art eingetreten, daß größere Amyloidstücke (Abb. 10), aus ihrem Zusammenhang gelöst, selbständige Inseln im Gewebe darstellen. Auch diese Inseln tragen einen Endothelbelag an ihrer Umgrenzung. Es kann wohl angenommen werden, daß es sich um präformierte Räume handelt, wir haben also zwischen Blut- und Lymhpgefäßen zu entscheiden. Das Studium der Hautgefäße hat mich belehrt daß es schwer fällt, den Verteilungsplan der Spalträume mit dem der Gefäßnetze der verschiedenen Hautschichten in Übereinstimmung zu bringen. Wir haben daher Spalträume als Lymphgefäße aufzufassen.

Entsprechend den zu Lebzeiten sowohl spontan auftretenden wie leicht erzeugbaren Blutungen sieht man auch histologisch zahlreiche größere Extravasate.

Gleichlaufend mit der Substituierung anderer Gewebsbestandteile geht auch die des Fettgewebes vor sich (Abb. 10). Wie in einzelnen Lappen der Brusthaut ist hier das gesamte Fettgewebe nach Schwund der Bindegewebssepta in Amyloidmassen umgewandelt, welche durch Spalträume in meist scharfrandig begrenzte Teile zerlegt sind. Die Amyloidbrocken enthalten in verschiedener Anzahl Hohlräume für Fettzellen und sehen durchlöcherten Käsestücken nicht unähnlich. Die Membranen der Fettzellen vielfach erhalten.

Im Gegensatz zu der weitgehenden Zerstörung des kollagenen Gewebes steht in auffallender Weise die Erhaltung großer Teile der *elastischen Stützsubstanz*,

denen auch der sonst unerklärliche teilweise Zusammenhalt der substituierten Kopfschwarte zu danken ist. Die zarten Fasern, welche das subepitheliale Netz bilden, haben sehr gelitten, hingegen sind stärkere Bündel, die im Str. reticulare parallel zur Oberfläche verlaufen, erhalten, wenn auch in geringerer Menge und weniger innig verflochten als in der Norm. Desgleichen werden auch die Haare von elastischen Netzen umsponnen, die noch Fasern an die Talgdrüsen abgeben. Hingegen fehlen die elastischen Stützen im subcutanen Gewebe und sind mit der kollagenen Substanz zugrunde gegangen.

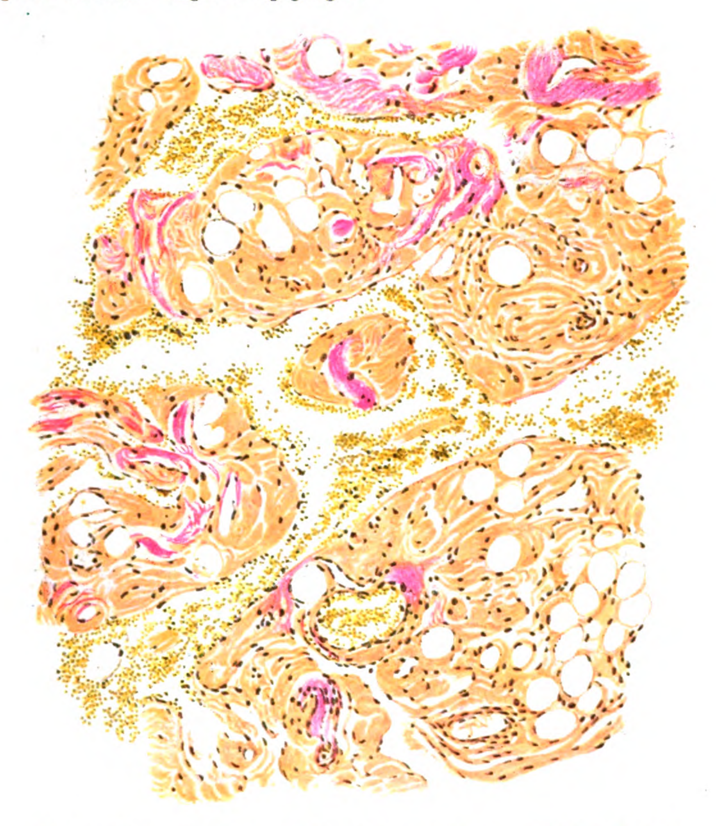


Abb. 10. Bürger. Kopfhaut, Paraffinschnitt, van Gieson. Amyloid infiltriertes, in Brocken zerfallenes subcutanes Fettgewebe. Amyloid gelb.

Zusammenfassung des Falles B.

Möglicherweise standen die „Wimmerln" am Nacken, die vor fünf Jahren auftraten, um angeblich nach Monaten wieder zu verschwinden, mit dem jetzigen Ausschlag bereits in Zusammenhang, jedenfalls bestanden die Streifen am Halse, denen bald Veränderungen auf der Brusthaut folgten, zur Zeit der Aufnahme seit drei Jahren und ebensolange die Neigung zu Blutungen, sowie die Schleimhautveränderungen.

Der Ausschlag war nicht so universell wie im ersten Falle, doch ergibt sich daraus, wie die histologische Untersuchung klinisch gesunder Hautpartien bei Fall 1 gelehrt hat, kein Schluß auf die tatsächliche Ausbreitung der Amyloidablagerung über die Haut.

Auch hier verliehen teils mattglänzende, teils durchsichtige, kleine Efflorescenzen der Haut ihr charakteristisches Aussehen, das um so deutlicher hervortrat, als die Efflorescenzen, die selbst wenig gefärbt waren, sich von einem dunkelpigmentierten Grunde abhoben.

Mit der Knötchenaussaat, die für die amyloide Infiltration der oberen Hautschichten kennzeichnend ist, vergesellschaften sich noch drei Erscheinungen, die wenigstens zum Teil durch die besondere Intensität des Infiltrationsprozesses erklärt werden können. Wenn das Nierenleiden auch eine Disposition für Hautblutungen schafft, so bleibt doch die Beschränkung derselben auf die erkrankten Partien auffällig, und die Annahme, daß die durch die Infiltration gesetzten Gefäßstörungen ergänzend hinzutraten, wird nicht von der Hand zu weisen sein. Die Erweiterung der Lymphspalten hat die Unterscheidung, ob die Hautefflorescenzen als Bläschen oder Knötchen anzusprechen sind, um so mehr erschwert, als zu der Transparenz noch die Ansammlung kleiner Serummengen hinzutrat. Die Erweiterung der vorgebildeten Lymphgefäße sowie die Atrophie der Haut finden in dem pathologischen Prozeß, der sich in der Haut entwickelt hat, eine ungezwungene Erklärung.

Zu wenig Beachtung wurde zu Lebzeiten der Pat. den Symptomen an der Mundschleimhaut, die denen im Falle 1 sehr ähnlich sind, geschenkt, doch hat nachträgliche Untersuchung die Amyloideinlagerung wenigstens für die Zungen- und Nasenschleimhaut erwiesen; es ist vielleicht kein Zufall, daß die beiden Erkrankungen der Haut bei allgemeiner Amyloidose auch mit Veränderungen der Schleimhaut kompliziert waren.

Die Frage nach der Entwicklungsdauer eines amyloiden Prozesses ist noch keineswegs geklärt. Vereinzelte Angaben (*Cohnheim*) berichten von kurzen, zahlreichere von langen Zeiträumen zwischen Beginn und Ende. In unseren Fällen scheint der Hautausschlag Jahre bestanden zu haben, im letzten mindestens $3^1/_2$ Jahre. Während der in einem Falle $^1/_2$ Jahr dauernden Beobachtung erfuhr er keine Veränderungen, wenn man berechtigterweise von dem flüchtigen Symptom der Blutungen absieht.

Die Sektion ergab ausgedehnte allgemeine Amyloidose, als deren Ursache Nephritis anzusprechen ist.

Bezüglich des histologischen Hautbefundes kann ich mich hier auf einige Angaben beschränken und im übrigen auf die Übereinstimmung mit den ausführlich erörterten Ergebnissen des ersten Falles verweisen.

Haut der Brust und des Kopfes in verschiedenem Ausmaße befallen. Bei der Brusthaut, deren Erkrankung als mittelschwer angesehen werden

kann, sind die beiden Abarten der amyloiden Infiltration noch deutlich zu unterscheiden. Die Neigung zur Ablagerung in den Bindegewebsspalten im subepithelialen Raume führte zur Entwicklung eines Amyloidstreifens in der oberen Cutisschicht, während die von den Capillaren ausgehende Erkrankung im Fettgewebe zur Ausbildung kam. Die Infiltration des Fettgewebes begnügt sich entweder mit der Herstellung von Abgüssen kleinerer oder größerer Abschnitte des Capillarnetzes, welches das Stützgewebe der Fettzellen bildet, oder endigt mit Bildung von Platten, in denen Fettzellen eingeschlossen sind. Dieser vorgeschrittene Grad der Infiltration ist bei B. die Regel. Ganz gleichartige Veränderungen fanden sich auch an beliebigen anderen Fettpartien des Körpers.

In der Kopfhaut hat die Ausbildung des Prozesses ihren denkbaren Höhepunkt erreicht, indem alle Schichten gleichmäßig durch Amyloid substituiert sind. Dieses Stadium ist mit einer Bröckligkeit des Gewebes verbunden, die makroskopisch und mikroskopisch zum Ausdruck kommt. Zu der Erweiterung der Lymphräume haben wir in der Literatur kein Analogon finden können, hingegen wird wiederholt über Ausgüsse von Lymphgefäßen berichtet, doch konnten wir derartige Ablagerungen nicht finden.

Bemerkenswert ist noch, daß die Amyloidablagerung auch in ihrer höchsten Entwicklung, ebenso wie bei Fall 1, ohne Auslösung von Reaktionserscheinungen verlief und daß ebensowenig histologische Anzeichen eines Resorptionsvorganges zur Beachtung kamen. Auch Riesenzellen wurden sowohl in den Infiltraten der Haut wie der inneren Organe vermißt.

Während die Atrophie der Haut, die Erweiterung der Lymphgefäße, die transparenten Knötchen und die Blutungen durch die Amyloidinfiltration erklärt werden können, müssen wir einen genauen Aufschluß über die Entstehung der Narben schuldig bleiben. Daß sie der Endausgang der Amyloidablagerung sind, scheint ausgeschlossen zu sein, da sich nirgends Granulationsgewebe fand, das von der Infiltration zur Narbe hinüberleitete. Sie dürften mit dem Prozeß nicht zusammenhängen.

Literatur.

Eine Mitteilung über ein spezifisches Exanthem, das durch Ablagerung von Amyloid in die Haut bei allgemeiner Amyloidose der Organe hervorgerufen wurde, ist mir bis heute (3 Jahre nach meiner ersten diesbezüglichen Mitteilung) nicht zur Kenntnis gekommen. Die Aufmerksamkeit der Klinik war den Hautveränderungen bei allgemeiner Amyloidose um so weniger zugewendet, als die pathologischen Anatomen annahmen, daß die Haut nicht zu den Ablagerungsstätten des Amyloids zähle. Denn noch 1904 faßte *Schmidt* in einem Referat die damaligen Kenntnisse über die Verteilung des Amyloids in dem Satz zusammen: „Das gesamte Gefäßsystem und mit ihm das gefäßtragende Bindegewebe er-

kranken amyloid, hingegen bleiben bindegewebige Organe mit besonderer Funktion, z. B. Cutis und Dura mater, Fascien frei."

Erst *Schilders* systematische Untersuchungen an der Leichenhaut vermittelten uns nähere Kenntnisse über Amyloid in der Haut. Er hatte unter 14 Fällen 7 positive Ergebnisse. Der Sektionsbefund der positiven Fälle weicht weder bezüglich der Entstehungsursache des Amyloids noch der inneren Befunde von der Norm ab. Unter verschiedenen Hautstellen gebührt der Haut der Achselhöhle und des Kopfes der Vorrang. Die Ausdehnung der Infiltration war im allgemeinen gering, denn nur 3 mal war das Bindegewebe der Cutis erkrankt, darunter 1mal in etwas ausgedehnterem Maße und in Verbindung mit dem Fettgewebe der Subcutis. Häufiger sind Drüsen und Haarbälge allerdings nur in der Haut der Achselhöhle und des Kopfes (hier am reichlichsten) erkrankt. Doch beschränkt sich auch hier der Prozeß auf die Anlagerung von Schollen an diese Gewebe. Auch *Schilder* erwähnt die Beziehungen der Amyloidablagerung zum Hautepithel. Amyloidbalken liegen dicht unter ihm, gelegentlich durch einige Bindegewebsfasern getrennt. An einzelnen Stellen ist es verdünnt oder auch abgefallen. Im geringeren Grade als das Str. papillare ist das Str. reticulare ergriffen, in welchem einzelne Schollen teils zu den Gefäßen, teils zum Bindegewebe in Beziehung stehen. Um die Fettzellen der Subcutis sind bald schmälere, bald breitere Amyloidringe gelegen. Sowohl am Haarbalg wie an den Talg- und Schweißdrüsen ist Amyloid zwischen Elastica und Epithel eingelagert. Nach *Schilder* besitzt das Amyloid in der Haut die gleiche Affinität zur Elastica wie in den Glomerulis und in der Lunge.

Schilder ist es auch gelungen, einzelne über Amyloid in der Literatur zerstreute Angaben zu sammeln. *Wichmann* fand gelegentlich amyloiddegenerierte Gefäße in der Haut, während *Demel* Andeutungen amyloider Infiltration in den Schweißdrüsen aufdeckte.

Das Fettgewebe der Haut wurde zuerst von *Neumann* einer Untersuchung unterzogen, und zwar in einem Falle, in welchem bloß bescheidene Anfänge der Amyloidose in den Milzfollikeln und in der Niere vorlagen. Makroskopisch zeigte das atrophische Fettgewebe keine an Amyloid erinnernde Beschaffenheit. Er beobachtete in Übereinstimmung mit *Hayem* und *Eberth*, die an Fettstücken anderer Lokalisation ihre Feststellung gemacht hatten, amyloide Entartung an den Hüllen der Fettzellen. Das stand, wie der Autor selbst angab, im Widerspruch zu der herrschenden Ansicht, nach der Amyloid bloß an den intercellulären Substanzen abgelagert wird. Durch die begründete Annahme, daß die Membran der Fettzellen bindegewebiger Natur sei, wurde nach seiner Auffassung dieser Widerspruch gelöst. Im Gegensatz zu diesen letzten Angaben glaube ich gezeigt zu haben, daß nicht die Membran der Fettzelle Amyloid aufnimmt, sondern daß das feine Capillarnetz, welches die Zelle umspinnt, der Krankheit anheimfällt.

In letzter Zeit erschien eine Mitteilung von *Askanazy* über Amyloid in der Mamma und der Abhängigkeit der Amyloidablagerung von der Organfunktion.

Unter 41 Erkrankungen an allgemeiner Amyloidose konnte *Askanazy* 10 mal ein Übergreifen des Prozesses auf die Milchdrüse, einmal auf die Hautgebilde der Areola feststellen. Allerdings zählt er auch Fälle hierher, bei denen in der Brustdrüse bloß die Capillaren, das Fettgewebe oder die Muskulatur infiltriert waren. Es ist interessant und von unseren eigenen Beobachtungen bestätigt, daß das Amyloid dicht unter dem Epithel abgelagert und nach außen durch die elastische Scheide begrenzt wird, und der Autor weist auf die Ähnlichkeit, die bezüglich der Art der Ablagerung in der Haut und Mamma besteht, hin.

Eine Abhängigkeit zwischen Menge der Amyloidablagerung und der physiologischen Organfunktion konnte nicht festgestellt werden, hingegen spricht der Autor pathologischen Funktionsstörungen eine Rolle zu.

Da *Askanazy* nur einen umschriebenen Hautbezirk untersuchte, sind bis jetzt nur die Mitteilungen *Schilders* für eine Berechnung über die Häufigkeit von Hautinfiltraten bei allgemeiner Amyloidose zu verwerten. Danach sind Ablagerungen geringer Amyloidmengen nicht selten. Auf die Beteiligung der Haut bei experimentell erzeugter Amyloidose wurde bisher nicht geachtet. Im Verein mit Dr. *Knossew* habe ich nach dem Verfahren *Kuczynskis* einer größeren Reihe von Mäusen Nutrose zum Zwecke der Amyloiderzeugung injiziert, bisher aber keine Infiltrate in der Haut erzielt.

II. Teil. Lokale Amyloidose der Haut.

Soweit die allgemeine Amyloidose von der harmlosen lokalen Ablagerung in klinischer Beziehung entfernt ist, so nahe stehen sich beide Erkrankungsformen bei pathologisch-anatomischer Betrachtung.

In einer Arbeit mit *Reinhardt* hat *Herxheimer*, dessen Darstellung ich folge, alle jene Tatsachen zusammengestellt, welche das erhärten.

Herxheimer stellt in einer Reihe von lokalen Amyloidosen als Begleiterscheinungen Erkrankungen fest, die als genetische Momente bei der Entstehung der allgemeinen Amyloidose bekannt sind, und sondert demnach Fälle ab, bei denen im gleichen Organe neben der Amyloidablagerung ein Entzündungsprozeß (Nephritis) oder ein Tumor zur Entwicklung kam. Auch dann, wenn der Tumor nicht das gleiche Organ wie die lokale Amyloidose befällt, spricht ihm *Herxheimer* eine ätiologische Rolle zu. Ferner führt er noch die interessanten seltenen sog. metastatischen Amyloidtumoren an, die durch ihren Namen leicht zu einer falschen Auslegung Veranlassung geben könnten und bei denen die Tumormetastasen in der Art eines primären Tumors eine Amyloidbildung provozieren. Schließlich finden sich in einzelnen Fällen auch Allgemeinerkrankungen, denen eine ursächliche Rolle zugesprochen werden kann. Immerhin darf nicht außer acht gelassen werden, daß noch eine nicht geringe Anzahl lokaler Amyloidbildungen zur Beobachtung gelangt, bei der keine der bekannten Veranlassungen nachweisbar ist.

Als Übergänge zwischen lokalen und allgemeinen Amyloidosen können Amyloidansammlungen in einer Lymphdrüsengruppe oder im Mediastinum angesprochen werden und ebenso stellen tumorartige Bildungen neben allgemeiner Amyloidose oder Erkrankungen einzelner, selten befallener Organe bei Freibleiben der typischen Lieblingslokalisationen (*Wild, Steinhaus, Hueter*) die Verbindung zwischen beiden Gruppen her.

Auch histologisch findet sich kein prinzipieller Unterschied zwischen lokaler und allgemeiner Amyloidose. Zunächst glaubte man zwar, daß Riesenzellbildungen der lokalen Amyloidose ein besonderes Gepräge verleihen, doch wurden diese später (*Schilder, Fischer, Tsunoda*), wenn auch seltener bei allgemeiner beschrieben, und es gibt lokale Amyloidosen ohne sie. *Herxheimer* hat die Ansicht vertreten, daß bei lokaler Amyloidose häufiger Amyloid in präformierten Hohlräumen abgelagert wird, und der dadurch geschaffene Kontakt mit Endothelzellen, den Bildnern der Riesenzellen, erkläre ihr Überwiegen.

Der häufigste Sitz lokaler Amyloidentwicklung ist die Conjunctiva, dann der Respirationstrakt, zunächst der Larynx mit oder ohne Beteiligung der Trachea und der Bronchien. Einerseits wurde die Trachea oder die Lunge isoliert erkrankt gefunden, andererseits der ganze Repirationstrakt. Auch bei Pferden, die besonders auf Diphtherietoxin mit Amyloidbildung reagieren, liegen Berichte über lokale Erkrankungen der Nase und Trachea vor. Als eine gleichfalls häufige Bildungsstelle lokalen Amyloids ist die Zunge zu bezeichnen, während Schilddrüse, Lymphdrüsen, Thorax und Augenmuskulatur, der Dünndarm, das Knochen-

mark, Blase und Urethra, die Tränendrüse (*Hiwatari*), die Orbita (*Pollens*), Narben nach Syphilis, benigne und maligne Tumoren seltene Lokalisationen sind.

Wie häufig und unter welchem klinischen Bild die Haut als einziges Organ amyloidinfiltriert wird, darüber sollen die folgenden Abschnitte Aufschluß geben.

Die Vorgänge, welche sich bei allgemeiner Amyloidose in der erkrankten Haut abspielen, sind klar und leicht deutbar. Schon klinisch haben die Amyloidablagerungen besondere Merkmale, die im Verein mit dem schlechten Allgemeinzustand noch an Charakteristik gewinnen. Die großen Massen einer morphologisch scharf gekennzeichneten Einlagerung in die verschiedensten Abschnitte der Haut, an der alle spezifischen mikrochemischen Reaktionen gleichförmig vorschriftsmäßig gelingen, die gleichzeitige Erkrankung der Gefäße und des Fettgewebes und die restlose Übereinstimmung zwischen den Prozessen in der Haut und den Veränderungen in den inneren Organen, die schon seit *Virchow* als Amyloid gedeutet werden, sichern die Diagnose. Es scheint auch gewiß zu sein, daß die Amyloidablagerung in vorher normale Haut erfolgt, und daß die noch außerdem auftretenden Veränderungen Folgezustände der wachsenden Amyloidmassen sind.

Demgegenüber stößt die Diagnose der lokalen Amyloidose der Haut auf Hindernisse. Zunächst besteht weder zwischen den bisher als Amyloid der Haut beschriebenen klinischen Bildern untereinander noch beim Vergleich mit den Hauterscheinungen allgemeiner Amyloidose vollkommene Analogie. Die Amyloidablagerung erfolgt in geringer Menge und muß von Kolloid und Schleim unterschieden werden, da sie mit Kolloid die homogene Beschaffenheit, mit beiden Substanzen eine Farbreaktion gemeinsam hat.

Mit Rücksicht auf diese Verwechslungsmöglichkeit haben wir zunächst Amyloid nur dann anerkannt, wenn es durch seine Struktur und den regelrechten Ausfall aller mikrochemischen Reaktionen (Jod, Metachromasie, Gelbfärbung bei van Gieson) zu erkennen war, obwohl das Verhalten des Amyloids zu Farbstoffen bekanntlich von seiner Entwicklungsstufe abhängig ist, so daß das Ausbleiben der Jodreaktion Amyloid noch nicht ausschließt. Diese besitzt aber unter den in Betracht gezogenen Färbemethoden den höchsten elektiven Wert. Sollte bei einer nach diesen Gesichtspunkten getroffenen Einteilung der Beobachtungen ein zu strenger Maßstab angelegt worden sein, so bleibt eine Neuordnung reichlicherer Erfahrung vorbehalten.

In den diagnostisch eindeutigen Fällen fehlte eine Beteiligung der Gefäße, des Fettgewebes und der Drüsen, die bei allgemeiner Amyloidose sehr deutlich ausgesprochen war, und die Amyloidinfiltration beschränkt sich fast ausschließlich auf den Papillarkörper. Hingegen sind andersartige Veränderungen der Haut in viel höherem Maße entwickelt und

nicht widerspruchslos als Reaktionserscheinungen zu deuten; vielmehr gewinnt die Anschauung, daß Amyloid in eine bereits erkrankte Haut eingelagert wurde, oder daß beide Prozesse auf eine gemeinsame Ursache zurückgehen, an Raum.

Beobachtungen über lokale Amyloidose wurden der Reihe nach von *Lindwurm*, *Kreibich*, *Königstein* (2. Fall der ersten Mitteilung), *Kenedy* und *Gutmann* mitgeteilt. Dann folgte gleichzeitig eine Demonstration *Königsteins* (4. Fall) und eine Veröffentlichung *Juliusbergs*, in welcher dieser eine Hautveränderung, die er vor langer Zeit zum Lichen ruber verrucosus gezählt hatte, als lokales Hautamyloid deutet. Ich werde hier die Fälle an die Spitze stellen, welche alle Forderungen, die an die Diagnose Amyloid gestellt werden können, erfüllen.

Fall *Gutmann*.

25jährige, im übrigen gesunde Frau; seit 4 Jahren an den Extremitäten Ausschlag; außer gelegentlichem Juckreiz keine Beschwerden. Am stärksten die Unterschenkel befallen, die oberen Extremitäten viel weniger. Die Unterschenkel mit meist nur wenig erhabenen Efflorescenzen von schmutziggrauer oder schmutziggelblicher bzw. bräunlicher Farbe übersät. Die Efflorescenzen wenige Millimeter groß, rundlich oder eckig, meist scharf abgesetzt, plan, kugelig oder konisch; meist glatt von fast lichenartigem Glanz, mit feinen Grübchen. Nur die Minderheit der Efflorescenzen schuppt in feinen, weißlichen Lamellen. An vielen Stellen die Efflorescenzen nur durch schmalste Furchen voneinander getrennt, aber weder Konfluenz noch Bildung von Plaques; an anderen Stellen die Knötchen über größere Partien zerstreut; durchwegs perifollikulär.

Es handelt sich nach *Gutmann* um eine Hyperkeratose, bei der Hornschildchen in muldenförmigen Vertiefungen, mit annähernd rauchgrauem Grund, sitzen. Dazu kommt eine eigenartige ungleichmäßig verteilte Pigmentierung, die nicht bloß auf das Verbreitungsgebiet der Efflorescenzen beschränkt ist.

Im Bereich der besonders nach der Cutis stark entwickelten Hyperkeratose findet sich in der Cutis (in den Maschen des Bindegewebes oder vielleicht auch in Lymphspalten und -räumen) ausnahmslos Amyloid (Jod, Gentianaviolett und van Gieson positiv; Jod-Schwefelsäure nicht vollständig befriedigend). Nach oben grenzen die Amyloidmassen an das Epithel, während sie nach der Tiefe zu eine Linie nicht überschreiten, die durch die Spitzen der erhalten gebliebenen Retezapfen gezogen ist. Die Epithelzapfen wurden zum Schwinden gebracht, wobei der Druck der sich ausbreitenden Hornmassen mit dem der Amyloideinlagerungen in Konkurrenz tritt. Jedenfalls erfolgt keine Vorwölbung der Cutis durch das Amyloid, sondern die Prominenz ist durch die Hornlamelle gebildet.

Die elastischen Fasern bei stärkerer Ausbildung des Prozesses vollständig zugrunde gegangen. Dabei geringe lymphocytäre Ansammlung auch in der Tiefe der Cutis.

In der Trias Hyperkeratose-Amyloidablagerung-Pigmentbildung erblickt der Verfasser das Besondere seines Falles.

Der Annahme, daß bei dieser sonst vollkommen gesunden Pat. die Amyloidablagerung auf die Haut beschränkt ist, ist kein Gegengrund entgegenzuhalten. Ob die Amyloidablagerung oder die Hyperkeratose das Primäre ist oder ob beide Veränderungen Zolgezustände einer gemeinsamen Ursache sind, bleibt unentschieden[1]).

[1]) Während der Korrektur gelange ich zur Kenntnis, daß *Gutmann* einen zweiten sehr ähnlichen Fall beobachtet hat.

Krankengeschichte (eigene Beobachtung). *Fall 3*[1]).

Familienanamnese o. B. Vor 4 Jahren bei dem bis dahin hautgesunden 64jähr. Pat. Beginn eines stark juckenden Ausschlages an den unteren Extremitäten, der sich langsam, namentlich über die Genito-cruralfalten, Teile der Oberschenkel, über die Kreuzbeingegend und die Oberarme ausbreitete.

Durch wiederholte Behandlungen nur vorübergehende Besserungen der Beschwerden, angeblich keine Änderung des objektiven Befundes. Das Jucken steigerte sich namentlich an den Unterschenkeln gelegentlich so, daß Pat. die Haut mit eisernen Instrumenten bearbeitete, wodurch später mit Narben abheilende Substanzverluste entstanden sein sollen. Pat., der in den Tropen als Fremdenführer reiste, war wiederholt intern erkrankt (Malaria, Typhus, Dysenterie, sowie gelbes Fieber).

Status: Die Hautaffektion — nur über sie klagt der Pat. — ist derzeit an den Extremitäten, und zwar vorwiegend an den unteren, ferner in der Gegend der Cruralfalten, des Kreuzbeins und des Unterbauches, sowie an den oberen Extremitäten lokalisiert. An den stärkst ergriffenen Unterschenkeln ist die Affektion ziemlich symmetrisch, ergreift beiderseits mit Freilassung eines Teiles der lateralen Fläche die gesamte Circumferenz. Über den Schienbeinen und in ihrer nächsten Umgebung dichtstehende, bis linsengroße, dunkelbraune Papeln, die sich gegenseitig abplatten, mit flacher oder leicht gewölbter Oberfläche. Einzelne fallen durch deutliche Transparenz auf. Alle sind besonders derb. Mitten zwischen diesen dichtgedrängten Papeln sind kleinere Partien blendendweiß, narbig. In den angrenzenden Partien sind die Efflorescenzen etwas lockerer gestellt, gelegentlich zwischen den Papeln freibleibende Hautpartien außerordentlich deutlich chagriniert sowie reichlich pigmentiert.

Auf der Innenseite der Oberschenkel sind die Efflorescenzen in mehreren, kinderhandgroßen Herden vereinigt. Überall sind hier die erkrankten Partien sehr deutlich lichenifiziert. Noch schärfer tritt das in den Inguinalgegenden, am Unterbauch und in den Flanken hervor; hier eine Anzahl guldenstückgroßer, brauner, scharf begrenzter Plaques. Ähnliche noch in Kniekehlen und Ellbeugen. Hingegen in der Umgebung des Anus und auf der Außenseite der Ellbogen und der anschließenden Streckseite der Unterarme flache, mattglänzende, runde oder polygonal gestaltete Papeln von Hirsekorngröße, denen sehr zahlreiche, kleinere, durchscheinende, an der Basis gleichartig geformte Knötchen locker beigemengt sind. Hier unterscheiden sie sich in ihrer Färbung nur wenig von der umgebenden Haut und fallen hauptsächlich durch ihren Glanz auf. Gleich sind auch die ziemlich symmetrisch in einem Teil der Flankengegend ausgestreuten Knötchen.

Im Laufe der Monate entwickelten sich allmählich große Plaques in der Flankengegend, in der Umgebung der bereits beschriebenen Knötchen. Die Haut im Bereiche dieser Plaques ist braunrot und durch ein System mäßig tiefer Furchen in kleine, unregelmäßig begrenzte Felder geteilt. Dadurch entstehen Papeln mit einer bald gewölbten, bald ebenen Oberfläche, auf der selbst wieder eine Zeichnung feinster Furchen ausgebildet ist. Außer größeren und kleineren Plaques sind in diesen Regionen auch neue vereinzelt stehende Knötchen hinzugetreten. $1^1/_2$ Jahre nach der ersten Spitalsaufnahme erfüllen die Krankheitsveränderungen fast die ganzen seitlichen Thoraxpartien und greifen auf den Bauch über. Eine größere Plaque jetzt auch unter dem Kinn.

Therapie: Juckstillende Salben, Arsen, Röntgen- und Quarzlampenbestrahlungen, intravenöse Kieselsäureinjektionen. Die Röntgenbehandlung bewirkte subjektive Besserung sowie Abflachung einzelner lichenifizierter Plaques, und auch

[1]) Demonstriert in der Wien. dermatol. Ges., Juli 1923.

der Kieselsäure rühmte Pat. eine zeitweilige Erleichterung nach. Gänzlich ohne Erfolg blieb Arsen; auch die andere Behandlung hat nichts Wesentliches geändert.

Das Ergebnis aller auf allgemeine Amyloidose gerichteten Untersuchungen war vollkommen negativ; Pat., der in sehr bedrängten Verhältnissen lebt, hat bei jeder Spitalsaufnahme in kurzer Zeit beträchtlich zugenommen und sah sehr bald blühend aus. Auch die Kongorotprobe nach *Bennhold*, die auf dem Gedanken aufgebaut ist, daß die amyloidinfiltrierten Organe intravenös zugeführtes Kongorot binden und dadurch eine rasche Entfärbung des Serums herbeiführen, fiel nicht zugunsten der Annahme allgemeiner Amyloidose aus; denn nach der von *Bennhold* angegebenen Zeit (1 Stunde) war die Entfärbung des Serums bloß normal (18%) vorgeschritten. Wir haben auch in Anlehnung an *Bennhold*, der Gelegenheit hatte, die inneren Organe bei allgemeiner Amyloidose 20 Stunden nach einer intravenösen Kongorotinjektion zu untersuchen, und in denselben eine makroskopisch und mikroskopisch wahrnehmbare Rotfärbung konstatierte, in der entsprechenden Zeit nach der Injektion ein Hautstück excidiert. In demselben konnte jedoch eine vitale Färbung durch Kongorot nicht erkannt werden. Dieser Mißerfolg ist vielleicht durch die mangelhafte Durchblutung der Haut erklärlich. Hingegen ist in Hautschnitten die von gleichen Ideen ausgehende elektive Färbung mit Kongorot in den Amyloidnestern gelungen.

Nach alledem ist wohl die Annahme einer allgemeinen Amyloidose mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit auf Grund einer $1^1/_2$ jährigen Beobachtung auszuschließen.

Weder klinisch noch serologisch Anhaltspunkte für Lues. Etwas vorgeschrittene Arteriosklerose mit röntgenologisch nachweisbarer Vergrößerung des Herzens (Abrundung des linken Ventrikels und leichte Verbreiterung der Aorta), mit der wohl der gelegentliche Befund granulierter Cylinder bei kleinsten Eiweißmengen in Zusammenhang zu bringen ist.

Es besteht also seit mindestens $5^1/_2$ Jahren auf ausgedehnten Partien der Haut ein sich langsam ausbreitender heftig juckender Ausschlag. Keine besondere Bevorzugung der Streck- oder Beugeseiten. Neben großen und kleinen, schmutzigbraunen oder rotbraunen, deutlich licheninfizierten, scharf abgegrenzten Plaques, kamen auch locker gestellte oder dicht aneinandergedrängte Papeln zur Ausbildung, die gelegentlich die braune Farbe der Nachbarefflorescenzen vermissen lassen und durch Glanz und Transparenz hervortreten. Gerade die Transparenz einzelner Efflorescenzen war das Ungewöhnliche und weckte die Erinnerung an die bei allgemeiner Amyloidose beobachteten Veränderungen. Von diesen eigenartigen Bildungen abgesehen, hatten wir zwischen Lichen Vidal und Lichen ruber zu entscheiden. Da jede für Lichen ruber charakteristische Anordnung der Knötchen ebenso wie typische Pigmentierungen der Haut und Efflorescenzen im Mund fehlten, Arsen erfolglos blieb, glaubte ich Lichen ruber ausschließen zu können, und reihte die Dermatose in die Gruppe des Lichen Vidal, vorbehaltlich der histologischen Untersuchung, ein, wobei zunächst die transparenten Knötchen unklar blieben.

Histologisch wurden alle Abarten der Efflorescenzen untersucht, um nach Möglichkeit Beginn und Abschluß des pathologischen Prozesses kennenzulernen, wurden auch knötchenfreie Hautpartien sowie Narben excidiert und immer auf

die Mitnahme des tiefen subcutanen Gewebes geachtet. (Fixierung, Härtung und Färbung vgl. I. Teil.)

In den Präparaten fallen auf: zunächst die Amyloideinlagerung und zweitens eine Reihe von Veränderungen, die sich als Akanthose, Hyperkeratose und retikulierende Kolliquation des Epithels definieren lassen und im Verein mit geringer entzündlicher Infiltration der Cutis das Bild des chronischen Ekzems zusammensetzen. Während die Vorgänge der zweiten Gruppe in den einzelnen Hautstücken sehr auffallend wechseln, insofern bald die eine, bald die andere Veränderung allein oder kombiniert auftritt, findet die Amyloidablagerung in allen Hautstücken auch in der Narbe in vollkommen gleicher Art und Ausdehnung statt und stellt einen konstanten Befund im ständigen Wechsel der entzündlichen Veränderungen dar.

Das Amyloid hat homogene Struktur und wird in Lugol dunkelbraun, nach Zusatz von Schwefelsäure blau. Die Metachromasie ist ebenso deutlich wie die Gelbfärbung bei van-Gieson, die Schleimfärbungen negativ. Die einzelnen Schollen meist rund oder wurstförmig, verschieden intensiv gefärbt, dicht aneinander gedrängt zu soliden kleinen Häufchen ohne größere, namentlich endothelbekleidete Spalträume frei zu lassen. Zwischen ihnen bloß zahlreiche, stark verzweigte Pigment- und veränderte Bindegewebszellen; gelegentlich wird eine Amyloidinsel durch einen zarten, gut erhaltenen Bindegewebsstreifen geteilt.

Die Herde füllen die plumpen Papillen größtenteils aus, reichen nach oben häufig bis an die Basalzellen heran und werden nur seitlich gegen die Epithelzapfen durch schmale Bindegewebszüge abgegrenzt, gegen die Cutis überschreiten sie nur selten eine durch die Spitze der verlängerten Retezapfen gezogene Gerade.

Die Amyloidhaufen liegen in den Nischen, die durch die Epithelzapfen gebildet werden, in einer Reihe; nur ganz vereinzelt ist eine Amyloidinsel an das Ende eines Epithelzapfens ins Str. reticulare verlagert.

Außer den papillären Inseln findet sich nirgends Amyloid, auch nicht in den Lieblingslokalisationen (Umgebung der Drüsen und Haare, Fettgewebe, Gefäße). Es ist nur dort angesammelt, wo auch andere Veränderungen vorhanden sind, doch geht es insofern nicht vollständig mit diesen parallel, als nicht sämtliche Papillen im Bereiche der Erkrankung infiltriert sind, doch wurde es in keinem kranken Hautstück vermißt.

Daraus ergibt sich, daß die Amyloidablagerung nicht notgedrungen zu der wiederholt erwähnten Transparenz der Knötchen führt. Diese Erscheinung ist wohl durch die Amyloidablagerung bedingt, aber von der Menge derselben und von der Dicke der darüberliegenden Oberhaut abhängig.

Während wir in einer narbigen Partie noch Amyloid antrafen, war ein klinisch normales Hautstück aus der Umgebung eines Krankheitsherdes frei von Amyloid, sowie sonstigen Veränderungen.

Von der zweiten Gruppe der Veränderungen habe ich zunächst eine ausgesprochene Verlängerung, gelegentlich Verbreiterung der Retezapfen zu verzeichnen.

An einzelnen Knötchen mit oder ohne Zusammenhang mit dieser Akanthose mäßige Hyperkeratose, bei der die Hornlamellen zu einem Blättchen aneinander gepreßt sind, welches an den beiden Kanten in die Epidermis eingekeilt ist. Die Fläche der Epidermis hat durch den Druck der Hyperkeratose in ihrer Form keine Veränderung erfahren. Wieder an anderen Präparaten sind an circumscripten Stellen die tieferen Epithelzellen des Rete durch schmale Spalträume getrennt, meist ganz aus dem Zusammenhang gerissen oder noch durch Epithelfasern mit-

einander verbunden. Drängt das Ödem auch die Basalzellen auseinander, dann ereignet es sich, daß die nahen Amyloidschollen vom Flüssigkeitsstrom ergriffen, zwischen die untersten Zellen hineingeschoben werden. Im allgemeinen aber entwickelt sich das intercelluläre Ödem in höheren Schichten des Rete. In diesem liegen vielkammerige Hohlräume, die durch ein Netz von Fäden, welche aus dem ausgezogenen Protoplasma der Epithelzellen hervorgegangen sind, geteilt werden. Gelegentlich ist im Anschluß an diese Veränderungen die Hornschichte durchbrochen und es kam zur Bildung einer kleinen Borke. Vereinzelt sieht man auch größere mit Detritus erfüllte Hohlräume im Epithel.

Neben der retikulierenden Degeneration haben sich auch in tiefen Retezellen vereinzelte Vakuolen gebildet, andererseits begleiten parakeratotische Bildungen gelegentlich den geschilderten Prozeß.

Dort, wo die retikulierende Koliquation Platz gegriffen hat, fehlt das in den Basalzellen anderer Stellen mäßig entwickelte Pigment gänzlich.

Zwischen und unterhalb der Amyloidinseln liegt ein Infiltrat aus vielgestaltigen, protoplasmaarmen Zellen mit vereinzelten polynucleären Leukocyten oder Mastzellen ohne besondere Anordnung um die Gefäße oder Drüsen.

Bis auf ein Ödem in den amyloidfreien Papillen ist das kollagene Gewebe normal, die Fasern schwanken in ihrer Dicke in physiologischen Grenzen, zeigen keine Abweichung in ihrer Färbbarkeit. Nur zwischen den Schollen und in ihrer unmittelbaren Umgebung sind sie verlagert, behalten aber auch hier ihre Färbbarkeit.

In den mit Amyloidschollen erfüllten Papillen fehlt bis auf vereinzelte aufwärtsstrebende Reiser die Elastica gänzlich, während sie in benachbarten, amyloidfreien Papillen, aber auch in Papillen, die nur zur Hälfte mit Amyloid beladen sind, im verschont gebliebenen Anteil in normaler Zahl und Ausbreitung gefunden werden. Auch das in den tieferen Cutisschichten gelegene Netz ist nicht verändert und zeigt hier ebenso wie an anderen Stellen weder Quellung, Verklumpung und Verbreiterung der Fasern noch eine Änderung gegenüber saurem oder basischem Orcein.

Drüsen, Gefäße und das spärliche Fettgewebe nicht verändert.

Der histologische Befund bestärkt mich in der Ansicht, daß hier in einem Fall, der vorläufig der Gruppe des Lichen Vidal chronicus zuzuzählen ist, Amyloidablagerung in erkrankte Hautpartien stattgefunden hat.

Seit Kenntnis der ersten Hautamyloidose habe ich eine größere Reihe von als Lichen Vidal zu bezeichnenden Fällen histologisch untersucht, ohne noch auf Amyloid zu stoßen. Daher gehört dieser Befund sicher nicht zu den pathognomischen Zeichen dieser Erkrankung, und es liegt die Berechtigung vor, ein neues Krankheitsbild aufzustellen.

Fall *Juliusberg.*

Auf Grund der Lokalisation der Intensitätsschwankungen im Sommer und Winter, der Beschaffenheit der Leistendrüsen und des starken Juckreizes stellt *Juliusberg* seinen Fall in die Gruppe der Prurigo Hebrae. Nur die Veränderungen an den Unterschenkeln erinnern an Lichen Vidal, doch scheinen noch überzeugendere Gründe für Lichen ruber verrucosus zu sprechen.

Die Haut der Unterschenkel mit einer großen Anzahl derber, etwa linsengroßer, mattblauer, glatter Knötchen bedeckt — bald in Gruppen ohne Konfluenz, bald zerstreut. Es besteht Hyperkeratose, reichlich braunes Pigment in den beiden

unteren Lagen der Epidermis, zwischen Epithel und Cutis vereinzelte, mit Leukocyten und Fibrin ausgefüllte Lücken.

Die Papillen waren von Massen ausgefüllt, „die sich sowohl in ihrer Struktur wie in ihrem färberischen Verhalten vom übrigen Gewebe deutlich abhoben. Sie waren zusammengesetzt aus kleinen, scholligen Gewebsbildungen, die unregelmäßig aneinandergelagert waren, aber doch in ihrer Form die Struktur sich kreuzender Fasersysteme darzustellen schienen. Gegenüber den normalen Bindegewebsbündeln erschienen die einzelnen Fasern sehr dick, wie aufgequollen, und ähnelten in ihrer Konfiguration am meisten den dicken Bündeln des tieferen Coriums." Die Massen waren meist durch ein Netz von Bindegewebsfasern von der Epidermis getrennt, und durch normale Bindegewebsbündel zerteilt.

Mit Lugol färbten sich die Blöcke deutlich braun; auf Zusatz von Schwefelsäure aber keine Änderung. Durch Methylviolett auffallende Metachromasie, bei der Bindegewebsfärbung nach *Hansen* schwach hellgelber Farbenton.

Die mikrochemischen Reaktionen fielen in ihrer Mehrzahl zugunsten des Amyloid aus, denn das Versagen der Jodschwefelsäureprobe ist nicht ausschlaggebend, da diese (*Davidsohn*) nur die Höchststufe der Amyloidentwicklung anzeigt, bei den jüngeren Stadien aber fehlen kann. Trotzdem hat *Juliusberg* sich zuerst durch die fibrilläre Struktur abhalten lassen, die Diagnose Amyloid zu stellen, und überwand diese Bedenken erst 23 Jahre später nach den Arbeiten von *Königstein* und *Gutmann*. Bei den Abbildungen der ersten Arbeit fällt mir eine große Ähnlichkeit mit den mir bekannten Amyloidablagerungen im Str. papillare auf, allerdings sieht man in der farbigen Wiedergabe der Präparate die fibrilläre Struktur nicht.

Die elastischen Fasern fehlen in den kranken Papillen vollständig, sind in den normalen reduziert, aber normal, in den tieferen Schichten der Cutis normal.

In Rücksicht auf die noch zu besprechenden Bedenken *Kreibichs*, daß Amyloid und Kolloid verwechselt werden könnte, ist es wichtig, daß *Juliusberg Unnas* Methode zur Färbung der verschiedenen Degenerationsformen des Stützgewebes angewendet hat. Er fand einige Übereinstimmungen mit den Reaktionen des basophilen Kollagens und des Kollacins; doch will *Juliusberg* die Anwesenheit dieses Degenerationsproduktes nicht anerkennen, weil Übergänge zum normalen Grundgewebe ebenso wie strukturelle Veränderungen der Elastica, die sonst die ständigen Begleiter der degenerativen Veränderungen sind, gänzlich fehlen.

Um Gefäße und Drüsen kleine Zellansammlungen, das Fettgewebe ist normal. Bei 3 Fällen von Lichen ruber verrucosus fand *Juliusberg* neben einem wesentlich mächtigeren Infiltrat vollständiges Fehlen der Bindegewebsveränderungen, die unser Interesse erweckten, so daß die mikroskopischen Befunde weniger für die Anlehnung seines Falles an Lichen ruber verrucosus als für die Sonderstellung dieser Knötchen zu beweisen scheinen. Diese Abgrenzung hat er auch in seiner zweiten Publikation durchgeführt.

Wenn es auch hier wieder schwer ist, zu bestimmen, was primär und sekundär ist, so dürfte doch die Annahme, daß einzelne Hautpartien sekundär Amyloid eingelagert haben, den Tatsachen keine Gewalt antun. Es gibt dann die Beschreibung *Juliusbergs* die erste genaue Beobachtung über lokale Amyloidbildung in der Haut im Anschluß an ein Krankheitsbild, das an Prurigo oder Lichen Vidal erinnert.

Bei der alten Beobachtung *Lindwurm-Buhls* bestehen zwar keine Bedenken über die Natur der Einlagerung, wohl aber Zweifel bezüglich Zugehörigkeit zur allgemeinen oder lokalen Amyloidose.

54jähriger Mann, seit 12 Jahren an der ganzen Körperoberfläche Ausschlag aus schuppenden Flecken, persistierenden Quaddeln und Knötchen, die gleichfalls schuppten, und verrucösen Bildungen. Außerdem besonders an den unteren Extremitäten 50—60 kleinere und größere oberflächliche, langsam mit Hinterlassung von Narben abheilende Substanzverluste; kein Jucken, wohl aber von den Ulcerationen unabhängiger „allgemeiner Hautschmerz". Gelegentlich einer Excision schwer stillbare Blutung.

Innere Organe o. B. Unter zunehmendem Kräfteverfall Tod; keine Sektion.

Eine von *Buhl* vorgenommene mikroskopische Untersuchung eines Hautstücks, anscheinend aus der Umgebung einer Ulceration, zeigte neben Hyperkeratose hauptsächlich Veränderungen in der Cutis. Papillen um das Drei- bis Sechsfache vergrößert, erfüllt von glänzenden, hier und da deutlich geschichteten Körpern, welche eng aneinander in Längsreihen oder scheinbar ohne Ordnung gelagert waren. „Ihre ganze optische und mikroskopische Beschaffenheit, namentlich ihr Verhalten zu Jod und Jodschwefelsäure ließen keinen Zweifel, daß sie unter die sog. amyloiden Körper zu rechnen seien."

Haare und Schweißdrüsen unversehrt; über kollagenes und elastisches Gewebe wird nichts gesagt.

Lindwurm kommt zu dem Schlusse, daß hier eine Erkrankung der Haut sui generis mit Hypertrophie der Epidermis und Cutis mit amyloider Degeneration der letzteren vorliegt. Wegen des Fehlens der Autopsie muß unentschieden bleiben, ob lokale oder allgemeine Amyloidose bestand, denn das Fehlen von physikalisch nachweisbaren Symptomen ist ebensowenig mit Sicherheit gegen, wie etwa der fortschreitende Marasmus für eine Amyloidose innerer Organe zu verwerten. Immerhin scheint mir die Vielgestaltigkeit der von *Lindwurm* gezeichneten Dermatose im Gegensatz zu stehen zu der relativen Eintönigkeit des Hautbildes in meinen Fällen. Auch wird die charakteristische Trias: Glanz, Transparenz und Derbheit der Efflorescenzen nirgends hervorgehoben. Die Beschränkung der amyloiden Infiltrate auf den Papillarkörper deckt sich mit den Beobachtungen über lokale Amyloidose aus jüngster Zeit. Da die histologische Beschreibung entsprechend dem damaligen Stand der Technik nur wenige Befunde verzeichnet, muß eine Erörterung, ob Amyloid in normale oder bereits veränderte Haut abgelagert wurde, unterbleiben, wenn auch die erwähnten Abweichungen im klinischen Bilde für die letztere Annahme zu sprechen scheinen.

Dagegen war bei der nun folgenden Mitteilung *Kreibichs* eine allgemeine Amyloidose, soweit die klinische Beobachtung darüber entscheiden kann, auszuschließen.

Er fand in einer großen, dunkel pigmentierten Warze eines 72jährigen Mannes, vereinzelt in Papillen, besonders aber im Str. subpapillare schollige Gebilde, die zum Teil im Zentrum, zum Teil ganz sudanophil waren. Bei den ersteren besteht der periphere Anteil aus einer durchscheinenden hyalinen Masse. Nach *Kreibich* entsteht die hyaline Substanz primär, welche sekundär vom Zentrum aus gegen die Peripherie einer lipoiden Degeneration anheimfällt. Der Autor nimmt an, daß bei der Bestimmung der homogenen Substanz zwischen Amyloid und Hyalin zu entscheiden sei, und führt folgende mikrochemische und physikalische Reak-

tionen zugunsten des Amyloids an. An einzelnen Schollen war Jod und Jodschwefelsäure positiv, auch ließ sich an manchen Schollen Metachromasie mit Methylviolett, Jodgrün und polychromem Methylenblau, sowie Gelbfärbung mit van Gieson erzielen. Als differential-diagnostisches Merkmal gegenüber Hyalin wird noch das schwarze Aussehen der Substanz bei der seitlichen Beleuchtung im Dunkelfeld angeführt.

Elastische Fasern, in den Papillen nur ganz spärlich, umgaben die tieferen Schollen als feines Netz. Gefäße nicht amyloid; über eine Beteiligung der Anhangsgebilde der Haut, sowie des Fettgewebes am Amyloid wird nichts berichtet.

Kreibich zählt die Amyloidablagerung zu den Alterserscheinungen der Haut und führt als Beweis dafür noch Befunde in der Nackenhaut einer 65jährigen Frau an, bei denen gleichfalls die Sudanfärbung den Wegweiser für die Auffindung einzelner Amyloidnester in der Pars subpapillaris abgab.

Die Darlegungen *Kreibichs* über lokal abgelagertes Amyloid erscheinen zunächst dadurch kompliziert, daß er eine lipoide Degeneration der Amyloidschollen behauptete. Doch können diese Befunde vielleicht in Anlehnung an die Ergebnisse älterer Autoren auch eine andere Deutung, die aus dem Rahmen des Bekannten nicht heraustritt, erfahren. Schon *Herxheimer* war die Färbbarkeit amyloider Massen mit Fettfarbstoffen aufgefallen und von ihm zu einer spezifischen Darstellungsart ausgearbeitet worden. Doch wurde (*Lubarsch*) festgestellt, daß die Sudanophilie nicht zu den Grundeigenschaften des reinen Amyloids gehört, sondern auf einer Beimischung beruht.

Im übrigen ist bei *Kreibich* bemerkenswert, daß die Schollen nur gelegentlich die spezifischen Reaktionen gaben; das kann nicht gegen Amyloid verwertet werden, da die verschiedene Färbbarkeit einzelner Amyloidteile bekannt ist, doch wurde es in sicheren Fällen von Hautamyloid nicht in gleichem Maß beobachtet und erschwert jedenfalls die Diagnose. Eine Abweichung besteht auch in der Lokalisation, insofern die Papillen nicht der Hauptsitz des Amyloids sind.

Kreibich selbst hat im Verlaufe späterer Studien über Bindegewebsdegeneration seine Ansicht über die Natur der eben beschriebenen Schollen geändert und hat dieselben nicht mehr als Amyloid, sondern als Kolloid angesprochen.

Er untersuchte in dieser Arbeit Carcinome sowie Ovarien älterer Individuen, Fälle von Pseudoxanthoma elasticum, Atrophien nach Erythema perstans und schließlich kleine Hautknötchen, die durch intracutane Injektion einer gefäßverengernden Substanz erzeugt worden waren.

In Präparaten, die mit saurem Orcein gefärbt wurden, finden sich Tropfen und Schollen, die ebenso wie die Fasern, wenn auch etwas weniger intensiv, dunkelbraun gefärbt sind und deren Zusammenhang mit der Elastica sich einwandsfrei aus Bildern ergibt, die den Übergang dieser Gebilde ineinander erkennen lassen. Diese Schollen sind durchgängig für auffallendes Licht, während sie bei seitlicher Beleuchtung dunkel erscheinen und nehmen alle Färbungen des Kolloids an. An anderen Präparaten wieder zeigen zahlreiche Schollen in ihrer Mitte eine Elastinfaser, die allmählich dünner wird, so daß eine Aufzehrung des Elastins

durch den Kolloidblock angenommen werden kann. Mit neutralem Orcein färbt sich sowohl der Elastinkern wie die Kolloidumhüllung.

Kreibich hält sich für berechtigt, die angeführte Entstehungsart für das gesamte Kolloid als einen gesetzmäßigen Vorgang anzusprechen. Den Widerspruch, der darin zu liegen scheint, daß mächtige Kolloidmassen aus so feinen Elastinfasern entstehen, begegnet *Kreibich* mit dem Hinweis, daß Elastin beim Übergang in Elacin durch Aufquellung und Vermehrung eine solche Massenzunahme erfährt, daß es die ganze Cutis bis hinab zu den Haarwurzeln erfüllen kann. Vom Kolloid, mit dem es tinktorielle Eigenschaften gemeinsam hat, unterscheidet sich Elacin vor allem durch den Mangel eines homogenen Aufbaus.

Die Frage, ob Kolloid auch aus Kollagen hervorgehen kann, entscheidet *Kreibich* an seinem Material in verneinendem Sinne.

Wenn *Kreibich* auf Grund der angeführten Untersuchungen die Vermutung äußert, daß die in den Hautstücken der beiden älteren Individuen beschriebenen Schollen als Kolloid und nicht als Amyloid anzusehen isnd, so ist dieser Auffassung unter der Voraussetzung, daß *Kreibich* die Jodreaktion als nicht eindeutig gelungen annimmt, um so weniger zu widersprechen als charakteristische Manifestationen der Haut als Begleiterscheinung einer lokalen Amyloidose vermißt wurden, hingegen aber das Alter der betroffenen Personen degenerative Veränderungen der Stützsubstanz erklärlich erscheinen ließe. Andererseits hatte *Kreibich* scheinbar keine Gelegenheit, in diesen angezweifelten Fällen Übergangsbilder elastischer Fasern in homogene Massen nachzuweisen, noch stellte er fest, daß in irgendeiner Phase, welche die elastischen Fasern bis zur fertigen Kolloidbildung durchlaufen, eine einwandfreie Jodreaktion zu erzielen sei. Daher liegt derzeit noch kein Grund vor, die Beweiskraft der für Amyloid spezifischen Reaktionen anzuzweifeln. Derartige Untersuchungen stehen noch aus[1]). (Glykogen, welches jodophil ist, gibt durch seine besondere Lokalisation innerhalb der Zellen zu Verwechslungen keinen Anlaß.)

Aus der Arbeit *Kreibichs* ist die Anregung zu entnehmen, bei Besprechung lokaler Amyloidosen und der Beurteilung homogener Schollen in der Cutis den degenerativen Umbauprodukten der Stützsubstanz Aufmerksamkeit zu schenken. Es wird sich ergeben, daß im histoloigschen Aufbau bestimmter, durch Degeneration der Stützsubstanz geschaffener Veränderungen und lokaler Amyloideinlagerung Ähnlichkeiten bestehen. Es kann jedoch nicht meine Aufgabe sein, hier eine erschöpfende Darstellung der sogenannten degenerativen Prozesse der

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Einstweilen bot sich Gelegenheit, bei typischer Kolloidbildung in der Haut die für Amyloid charakteristischen Reaktionen auszuführen. Die Kolloidblöcke färbten sich im van Giesongemisch gelb, Jodreaktion sowie metachromatische Färbung ergaben ein eindeutig negatives Resultat. *Somit sind die von Kreibich gegen die Anerkennung lokaler Hautamyloidosen geltend gemachten Bedenken behoben.*

Klinisch bestand bei älterer Frau umschriebene Hyperkeratose am Nasenrücken. Histologisch neben Hyperkeratose und geringer Parakeratose ein spärliches kleinzelliges Infiltrat an einzelnen Stellen des Papillarkörpers. Im Strat. reticulare große Blöcke aus homogenen Schollen zusammengesetzt. Sie dringen nur selten gegen den Papillarkörper vor und sind stets durch einen gut färbbaren Bindegewebsstreifen von Epithel geschieden. Bei Elasticafärbungen sieht man die verschiedensten strukturellen und tinktoriellen Veränderungen der elastischen Fasern und Übergänge in schollige Gebilde.

Stützsubstanz zu geben, sondern einige orientierende Bemerkungen werden für die anzustellenden Vergleiche genügen.

Nach den ersten Arbeiten *J. Neumanns*, *M. B. Schmidts* und *Reitzensteins* hat *Unna* bekanntlich mit Zuhilfenahme kunstvoller Färbemethoden neben dem Elastin das basophile Elacin, neben dem Kollagen das basophile Kollagen unterschieden.

Kolloid kann seine Entstehung sowohl der einen wie der anderen Grundsubstanz verdanken.

Daneben kennt *Unna* als Verschmelzungsprodukte beider Grundsubstanzen das durch Umprägung des Kollagens durch Elacin entstehende Kollacin und das Kollastin = in degeneriertes Kollagen eingeschlossenes Elastin.

Diesen 5 Formen fügt *Kreibich* noch eine lipoide Degeneration hinzu.

Von dieser Degenerationsform hat die sog. kolloide für uns das größte Interesse.

Im Gegensatz zu den meisten pathologischen Anatomen, welche *Klebs* folgend, nur Produkte epithelialer Abkunft als Kolloid bezeichnen, werden in den dermatologischen Arbeiten auch Produkte der Stützsubstanz der Haut zum Kolloid gezählt, meist jedoch mit dem Einbekenntnis des Fehlerhaften dieses Ausdrucks und mit dem Hinweis darauf, daß eine schlichte Verabschiedung dieser Bezeichnung an ihrer weiten Verbreitung scheitere.

Die wichtigste Frage, die hier interessiert und die noch nicht übereinstimmend beantwortet wurde, ist die nach der Art der Stützsubstanz, aus der die Kolloid genannte homogene Masse hervorgeht.

Der Ansicht *Unnas*, daß beide Stützsubstanzen daran beteiligt sind, schließt sich *Bizzozero* an und auch der vermittelnde Standpunkt *Arzts* nähert sich ihr. *Arzt* unterscheidet eine kolloide Degeneration des elastischen Gewebes mit weiteren Unterabteilungen, sowie eine kolloide Degeneration des kollagenen Gewebes, wohin die größte Anzahl der als Kolloidmilium usw. bezeichneten Fälle zu rechnen wäre. Er macht jedoch die Einschränkung, daß manche Fälle einen Übergang zwischen beiden Untergruppen herstellten.

Nach *W. L. L. Carrol* setzt sich Elacin auf Kollagen oder Kollacinfasern ab und führt so unter Schwund der faserigen Struktur ein homogenes Gemisch, Pseudokolloid, herbei.

Im Gegensatz hierzu hat *Jarisch* in seiner ersten Miteilung, ebenso wie *La Mensa*, *Kreibich* und *L. White* das Elastin als die einzige Quelle des Kolloids bezeichnet.

Die erwähnten Veränderungen der Stützsubstanz bilden in wechselnder Anordnung die anatomische Grundlage für eine Anzahl von Erkrankungen, die wir in Anlehnung an *Juliusberg* einteilen können in die senile Degeneration der Haut, die unter dem Einfluß der Witterung auch in jugendlichem Alter zur Ausbildung gelangt, in die miliare kolloide Degeneration, in gleichfalls circumscripte Herde, die sich meist oder immer an Granulationsprozesse anschließen und sich besonders auch mit Variolanarben vergesellschaften (*Juliusberg*, *Arzt*) und vielleicht auch in das Pseudoxanthoma elasticum. Hierher gehört auch eine Affektion, welche *Darier* Keratoma senile nennt, welche klinisch seborrhoischen Warzen ähnlich sieht und durch eine Kombination von kolloider Degeneration und Hyperkeratose ausgezeichnet ist.

Für uns ist hier aus differential-diagnostischen Gründen die Gruppe des Kolloidmiliums von Bedeutung. Zu den von *Arzt* als hierher gehörig anerkannten Fällen sind in neuerer Zeit noch Beobachtungen von *Rudelmann*, *Hartzell*, *Millian* und *Kreton* getreten.

Die Affektion ist fast ausschließlich auf das Gesicht beschränkt und nur gelegentlich an Handrücken und am Oberarm beobachtet worden und setzt sich meistens aus derben, gelblichen, auffallend transparenten Knötchen zusammen.

Zu den histologischen Merkmalen des Pseudokolloidmilium gehören einige Veränderungen, die denen bei Amyloidablagerung in die Haut gleichen. Zunächst sind die homogenen Massen anzuführen, die nahe an das Deckepithel heranreichen und die erweiterte Lymph- oder Blutgefäße, wie wir das in ähnlicher Weise in der Haut bei allgemeiner Amyloidose beschrieben haben, zwischen sich einschließen können. Innerhalb der homogenen Blöcke fehlt die Elastica fast vollständig.

Begnügt man sich mit einer Färbung nach van Gieson, bei der sowohl Amyloid als Kolloid gelb erscheinen, so wäre eine Verwechselung dieser beiden Prozesse möglich. Doch liegt in der nächsten Umgebung der Blöcke unfertiges Kolloid in verschiedener Ausbildung und es läßt sich seine Entwicklung aus einer der Stützsubstanzen von Stufe zu Stufe verfolgen, während Amyloid kein Umwandlungsprodukt eines Cutisbestandteils sondern eine fremde Ablagerung zwischen Kollagenbündeln darstellt. Diese letzteren werden dabei nur insofern in Mitleidenschaft gezogen, als sie unter dem Druck der sich ausdehnenden Amyloidinfiltrate atrophieren.

Eigene Beobachtung. Fall 4.

Die Hauterkrankung eines *2jährigen Kindes*[1]), über die ich schon in meiner ersten Mitteilung berichtete, erscheint mir heute in einem anderen Licht.

Als das Kind ins Spital gebracht wurde, hatte es bereits zu Hause 7 Wochen gefiebert und an Atemnot gelitten und war beträchtlich heruntergekommen. Der Hautausschlag erst seit 14 Tagen beobachtet.

Status: 87 cm lang, Ernährungszustand mäßig. Starkes Ödem an beiden Unterarmen und Händen. Pupillen sehr weit, reagieren prompt. Zunge belegt. Rachen ohne Befund. Am Hals keine tastbaren Drüsen. Thorax symmetrisch, die unteren Partien bleiben bei der Atmung, die sehr frequent (60) und stöhnend erfolgt, zurück. Deutliches Nasenflügelatmen. Links hinten von der Mitte der Scapula abwärts Dämpfung. Respiratorische Beweglichkeit überall gering. Über der gedämpften Rückenpartie hohes Bronchialatmen mit kleinblasigen, klingenden Rasselgeräuschen, auf der rechten Seite rückwärts sehr verschärftes Atmen mit reichlichem Knisterrasseln. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum, außerhalb der Mamillarlinie, Herztöne rein. Herzaktion sehr frequent. Puls klein und weich. Leber und Milz nicht vergrößert.

Am ganzen Thorax Exanthem aus ca. linsengroßen, bräunlich-roten Papeln, die dicht aneinander gestellt sind und zum Teil konfluieren. Die Haut zwischen weit auseinanderliegenden Efflorescenzen normal. Einzelne Efflorescenzen schuppen. Gleiches Exanthem an beiden Unterschenkeln, die Efflorescenzen hier nicht so dicht gedrängt.

Also: Pneumonia bilateralis chronica. Zu einer Diagnose des Hautausschlages konnte ich vor 5 Jahren nicht gelangen. Am meisten erinnerten die Efflorescenzen noch an entzündliche Granulationsgeschwülste, an Lues oder Tuberkulose, doch bot weder der interne Befund noch die biologische Untersuchung eine Stütze für diese Annahme.

Nach 3tägigem Spitalsaufenthalt Tod.

Obduktionsbefund: Chronische interstitielle und Indurativpneumonie in beiden Lungenunterlappen, dem linken Oberlappen und den hinteren Partien des rechten Oberlappens. Bronchiektasien und eitrige Bronchitis. Frische, kleine Blutungsherde in beiden Lungen. Hanfkorngroßer älterer Absceß in der linken Niere. Chronischer Milztumor. Degeneration des Myokards und der Leber. Hufeisenniere.

[1]) Die Krankengeschichte wurde mir von Herrn Prof. Dr. *Knöpfelmacher* freundlichst überlassen. Demonstriert d. Wiener dermatol. Ges., Februar 1921.

Keine Anhaltspunkte für allgemeine Amyloidose. Da die Obduktion eine befriedigende Erklärung der von den Internisten am Krankenbett gemachten Wahrnehmungen brachte, unterblieb eine histologische Untersuchung der inneren Organe; es bleibt also der Einwand (*Gutmann*), daß nur mikroskopisch nachweisbare Amyloideinlagerungen übersehen wurden, bestehen. Wahrscheinlich ist jedoch eine solche Annahme auch in Rücksicht auf die Grundkrankheit und ihre relativ kurze Dauer nicht.

Der Leiche wurden kranke Partien der Thoraxhaut und der Unterschenkel entnommen (Paraffin).

Epidermis von normalem Aufbau und entsprechender Verhornung. Zellen gut färbbar, scharf begrenzt, nur an vereinzelten Stellen durch intercelluläres Ödem in der Weise auseinandergedrängt, daß kleine Lücken entstanden sind, (vielleicht postmortal?). In den Basalzellen mäßige Pigmentanhäufung.

Nirgends auch an großen Serien Vorwölbung der Epidermis als Ausdruck der klinisch wahrnehmbaren Knötchen. Auch in der Cutis vermißte ich und andere vor Jahren, als die Präparate angefertigt wurden, das erwartete celluläre Substrat für die klinischen Erscheinungen. Erst nach Kenntnisnahme des ersten Amyloidfalles fand ich, daß das ganze Stützgewebe verändert ist, besonders deutlich in den tieferen Cutisschichten, wo an Stelle der kollagenen Bündel große, homogene Blöcke liegen, die durch schmale Spalten getrennt werden. Die Massen schließen vereinzelte, veränderte Zellen, sowie normal geformte ein, die auch gelegentlich, aber keineswegs regelmäßig bis an den Rand hinausgerückt sind, ohne jedoch eine regelmäßige Bekleidung der Spalten zu bilden. Auch in den höheren Schichten des Str. reticulare und im Str. papillare hat die fibrilläre Struktur des kollagenen Gewebes einer homogenen Struktur Platz gemacht. Immerhin entspricht hier die Anordnung der Balken und Schollen ungefähr der des Bindegewebes. Es steht diese geordnete Verteilung der homogenen Massen, die sich die Verflechtung der Bindegewebsbündel zum Vorbild nehmen im Gegensatz zu der ungleichmäßigen Infiltration, die wir bei hochgradiger Amyloidentwicklung in der Haut bei Allgemeinerkrankung angetroffen haben.

Schweißdrüsen reichlich vorhanden, normal gebildet und in die homogenen Massen eingelassen, ohne von einem Ring normalen Bindegewebes umgeben zu sein. Einzelne kleine Gefäße der tieferen Schichten zeigen eine homogene Wand, während die meisten unverändert sind. Das Fettgewebe bloß durch spärliche Lappen vertreten, zwischen den Läppchen starke Vermehrung protoplasmaarmer Zellen. Einzelne Bindegewebssepten durch homogene Streifen ersetzt.

Die Elastica namentlich in den höher gelegenen Anteilen geschädigt, insofern die subepitheliale Girlande zerrissen und die aufstrebenden Reiser im Papillarkörper häufig gänzlich geschwunden sind. In den tieferen Lagen des Str. reticulare die Fasern auseinandergedrängt, die Maschen erweitert. Im übrigen Gestalt und Färbbarkeit der elastischen Fasern nirgends verändert.

Da bei der Umfärbung alter Schnitte mit Gentianaviolett, Methylviolett und Methylgrün ein Teil der homogenen Schollen und Streifen eine rote Färbung annahm, die in scharfem Kontrast zu der bläulich gefärbten Umgebung stand, hielt ich mich 1921 für berechtigt, auf Grund des morphologischen und tinktoriellen Verhaltens Amyloid anzunehmen.

Nach eingehenderer Beschäftigung mit diesem Kapitel muß ich jetzt einige Bedenken gegen diese Auffassung vorbringen. Dieselben wurden nicht bloß dadurch rege, daß die Jodreaktion im Paraffinschnitt ausblieb, was immerhin durch das Alter der Präparate widerspruchslos erklärt werden kann, sondern durch die ausgesprochene Vorliebe für Säure-Fuchsin bei van Gieson. Bei dieser Färbemethode erscheint Amyloid

und Kolloid gelb, während leuchtendrot auf Hyalin hinweist. In die gleiche Richtung deutet auch die Beobachtung, daß die homogenen Massen die Anordnung der Bindegewebsbündel nachahmen und nirgends von gesundem fibrillären Bindegewebe durchzogen werden. Dadurch wird der Eindruck einer Umwandlung der Grundsubstanz, die im Gegensatz zu einer interfibrillären Einlagerung steht, hervorgerufen. Die Schleimreaktionen (Mucicarmin, Kresyl-Echtviolett) fielen negativ aus.

Es könnte sich also zum Teil um eine hyaline Degeneration des Bindegewebes handeln. Hier ist auch der Ort, hervorzuheben, daß Amyloid und Hyalin nicht nur häufig nebeneinander angetroffen werden, sondern daß einzelne Autoren im Hyalin auch eine Vorstufe des Amyloids erblicken. Mit dieser Auffassung wäre auch die Metachromasie, welche die erste Entwicklungsstufe des Amyloids auszeichnet, vollkommen vereinbar.

Einer nach jeder Richtung befriedigenden Aufklärung dieses Falles steht der Mangel an frischem Material entgegen. Es scheint mir jedoch sehr wahrscheinlich, daß hier sowohl Hyalin als Amyloid vorliegt.

Fall Kenedy.

In typischen Akrodermatitis-atrophicans-diffusa-Herden waren Geschwülste vorhanden, welche *Kenedy* als herdförmige Amyloidentartung auffaßt und welche man nach dem Vorschlage *Schönhoffs* als lokale tumorförmige Amyloidose der Haut bezeichnen müßte. Die als Amyloid angesprochenen ganz weichen transparenten Massen zeigten deutliche Metachromasie bei Färbung mit Methylviolett und Jodgrün und nahmen auch in einem van Gieson-Gemisch eine gelbe Tingierung an, doch fielen, wie der Autor selbst hervorhebt, die Jod- und Jodschwefelsäurereaktionen nicht typisch aus.

Das letztere Verhalten gibt zu Bedenken Anlaß; es ist auch auffallend, daß in der histologischen Beschreibung nirgends von einer homogenen Beschaffenheit des Krankheitsherdes die Rede ist, sowie daß das umgebende Bindegewebe erst allmählich in weiterer Entfernung vom Krankheitsherde seine normale Färbbarkeit wiedergewinnt.

Die homogene Struktur scheint mir für die Erkennung des Amyloids wesentlich zu sein, wenngleich sie auch beim Hyalin und Pseudokolloid vorhanden ist. Die Änderung in der Färbbarkeit des umhüllenden Bindegewebes müßte als eine parallel laufende oder sekundäre Abweichung gedeutet werden, wenn wir bei der Annahme *Kenedys*, daß die fremden Massen amyloider Natur sind, festhalten wollten. Denn da Amyloid ein Infiltrationsprozeß ist und nicht durch Degeneration der kollagenen Bündel entsteht, sind die erwähnten Abweichungen in der Färbbarkeit nicht der Ausdruck verschieden starker Amyloiddegeneration. Zugunsten der Diagnose Amyloid könnten die Ringe um Gefäße und Fettzellen gedeutet werden.

Kenedy hält ein häufigeres Zusammentreffen von Hautatrophie und Amyloideinlagerung um so eher für wahrscheinlich, als schon *Török* in 4 Fällen dieser Erkrankung Herde weicher Konsistenz feststellte, die den beschriebenen glichen. Doch liegen darüber keine histologischen Befunde seiner Arbeit bei.

In 5 Fällen, bei denen die Diagnose Hautatrophie mit Sicherheit zu stellen war, konnte ich selbst Amyloid nicht nachweisen.

Die deutliche Metachromasie, welche die eingelagerten Gebilde geboten haben, läßt in Rücksicht auf den unsicheren Ausfall der Jodreaktion und die morphologische Struktur auch an Schleimbildung denken.

Zu diesen Erwägungen traten noch solche rein klinischer Natur hinzu, welche *Hoffmann* zu gewissen Zweifeln veranlassen; vor allem die schleimartige Beschaffenheit der Tumoren, wie in dem Fall von Myxoedema tuberosum (*Jadassohn-Dössekker*); die mikrochemischen Reaktionen führten nach *Hoffmann* nicht zu einer Entscheidung.

Wenn wir von epithelialen Sekretvorgängen absehen, und uns auf eine Besprechung des bindegewebigen Schleims in der Haut Erwachsener ohne Berücksichtigung der Myxome beschränken, so sind dis bisher vorliegenden Untersuchungen keineswegs zahlreich (Literatur bei *Dössekker* und *Hoffmann*).

Das klinische Bild, welches der Schleimablagerung bei flächenförmiger Ausbreitung entspricht, ist ein so eigenartiges, daß differential-diagnostische Erwägungen wohl nur bei den circumscripten Bildungen in Betracht kommen dürften.

Die Schnittfläche schleimhaltiger Hautpartien erscheint, sofern sie diese Einlagerung in größerer Menge enthält, gallertartig, klebrig oder es quillt aus ihr eine sulzige Masse hervor, die nach entsprechender Fixation den Eindruck eines Niederschlages oder Koagulums (*Wagner, Schlagenhaufer*) macht, aber meist als feinfädige, netzförmige oder feinlamellöse, wabenartige Struktur imponiert. Wenn der Bezeichnung Schleim auch keine bestimmte chemische Formel gegenübersteht, da es verschiedene Mucine zu geben scheint (*Liebermann*), so haben wir doch chemische Methoden zum Nachweis des Schleims zur Verfügung, deren Anwendung in der Haut jedoch häufig an den unzureichenden Mengen scheitert. Immerhin sind solche Untersuchungen in der Tierhaut sowie im Falle *Jadassohn-Dössekker* mit Erfolg durchgeführt worden. Die mikrochemischen Reaktionen (Metachromasie, Mucicarmin) können nur bei Übereinstimmung mehrerer auf Beweiskraft Anspruch erheben, besitzen dieselbe jedoch im Verein mit dem morphologischen Verhalten der Substanz.

Die Epidermis zeigt im histologischen Präparat kein einheitliches Verhalten, insofern sie bald unverändert (*Tryb*) ist, bald durch Druck ausgespannt, so daß die Retezapfen geschwunden sind und die Anzahl der Epithellagen verringert ist, und zwar nicht nur an den Stellen, an denen die Schleimmassen bis an die Epithelgrenze heranreichen, sondern auch dort, wo eine die Atrophie veranlassende Ablagerung in tieferen Cutisschichten stattgefunden hat. Andererseits wird auch über eine Verdickung des Epithels berichtet (*Jadassohns* Sklerodermie, *Hoffmanns* planes Mxyödem).

Die Schleimbildung scheint vorzüglich in den tieferen Schichten der Cutis vonstatten zu gehen, da in den Fällen *Bogrow* und *Tryb* das Str. papillare gänzlich, in denen *Dössekkers* und *Hoffmanns* zum Teil frei war, während in einer Beobachtung *Jaddassohns* die kollagenen Fasern der eigentlichen Cutis und des Papillarkörpers von einem dichten Netzwerk schleimiger Fasermassen umsponnen waren. Zwischen den Schleimmassen liegen zahlreiche große, mehrkernige Zellen, deren vielfach verzweigte Fortsätze zu dem charakteristischen Aussehen der Einlagerung das ihrige beitragen. Dabei werden die kollagenen Bündel selbst nur wenig direkt in Mitleidenschaft gezogen, nur einzelne Autoren berichten über Quellung, Basophilie und Aufsplitterung, meist jedoch bloß über eine mechanische Verdrängung. Noch weniger Beziehungen bestehen zwischen Schleim und Elastica, die unverändert erhalten bleibt.

Schleimbildung in der Wand der Gefäße oder eine Anordnung dieser Ausscheidung in deren Umgebung wurde ebensowenig beobachtet wie im Umkreis der Drüsen oder der Muskeln. Doch führt gelegentlich die Schleimbildung zu einem Schwund und zu einer Verdrängung der in ihrem Ausbreitungsbereich verteilten Gefäße. Während die Fettzellen selbst unverändert bleiben, sieht man Schleim sich in den Septen des subcutanen Fettpolsters entwickeln (*Hoffmann*).

Der Schleim gehört nicht zu den unveränderbaren Einlagerungen. Vielmehr ist er resorbierbar, wobei mehr oder weniger heftige Entzündungserscheinungen vermitteln, kann aber auch, wie eine Pirquet-Reaktion im Falle *Trybs* bewies, auf vorher scheinbar normaler Haut provoziert werden. Doch ist es bemerkenswert, daß Schleim nicht bloß in klinisch erkranktem, sondern auch in normal aussehenden Hautpartien (*Bogrow, Hoffmann*), allerdings in tieferen Schichten beschrieben wurde.

Die Schleimbildung steht unter dem Einfluß einer durch Änderung der Schilddrüsenfunktion hervorgerufenen Störung des innersekretorischen Gleichgewichts. Das geht aus dem Tierexperiment, aus begleitenden klinischen Erscheinungen, namentlich einer Umstellung des Stoffwechsels und besonders aus der prompten Einwirkung der Schilddrüsentherapie auf die Hautprozesse hervor und wird noch durch den Hinweis (*Jadassohn, Hoffmann*) auf die Verwandtschaft zwischen Sklerodermie, Poikilodermie und Atrophie, deren Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion zur Diskussion steht, unterstrichen. Hingegen ist die Art, in der die kritischen Stoffe ins Gewebe gelangen, rein hypothetisch, ebenso wie die Anschauung, nach der die Fibroblasten die Angriffspunkte für diese Stoffe bilden, wofür *Tryb* genaue sachliche Beobachtungen anführt.

Aus dieser kurzen Darstellung geht hervor, daß die morphologische Beschaffenheit des Schleims charakteristisch ist, und daher in jenen Fällen, in welchen die spezifischen Mikroreaktionen im Stiche lassen, das Aussehen der Einlagerungen für die Unterscheidung zwischen Amyloid und Schleim von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Im übrigen läßt die Schleimablagerung die für Amyloid bezeichnende Vorliebe für den Papillarkörper sowie die Anlagerung an Epithelschläuche, die nur noch der Argyrose eigentümlich ist, vermissen. Auch wurde in den bisher sicher diagnostizierten Fällen Schleimentwicklung in Gefäßen vergebens gesucht. Bei dieser Gelegenheit sei daran erinnert, daß die Gefäße kleiner und mittlerer Größe Lieblingssitze der Amyloidausscheidung sind und in unseren Fällen allgemeiner Amyloidose in der Haut stets ergriffen waren, während sie in den bisher bekannten lokalen Hautamyloidosen vielleicht infolge des oberflächlichen Sitzes der Amyloidnester frei blieben.

Obwohl Kalk nicht so wie Schleim zu einer Verwechslung mit Amyloidose führen kann, so soll doch daran erinnert werden, daß auch Kalk zu den wenigen Substanzen gehört, die als Ausdruck einer Stoffwechselstörung zwischen die kollagenen Bündel der Haut niedergeschlagen werden können. Dabei ist es interessant, daß Kalkablagerungen wiederum bei den Gliedern der von *Hoffmann* besonders angeführten Krankheitsgruppe gefunden wird.

Auch bei den Verkalkungen können wir allgemeine und lokale unterscheiden (*Schmidt, v. Gierke*). Zu der ersten Gruppe gehören Fälle mit wenig aufgeklärten Störungen des Stoffwechsels, die nur in der Haut zu multiplen, im subcutanen Gewebe oder in der Cutis niedergeschlagenen Kalkknoten führen (Literatur *Chiari, Wildbolz, Lewandowsky*). Dagegen kennen wir die durch *Virchow* schärfer umschriebene und als *Kalkmetastasen* bezeichnete Erkrankung, bei der neben Kalkdepots in den inneren Organen eine Skelett- und Nierenerkrankung besteht. Hierher gehört der Hautfall *Jadassohns*.

Zu den lokalen Verkalkungen zählen vereinzelte oder multiple Hautsteine, sowie Verkalkungen auf Grund von Verätzungen (*Riehl*), wenn wir uns auf

die Ablagerungen in der Grundsubstanz beschränken und die Verkalkungen in epithelialen Bildungen, wie Retentionscysten usw., nicht hier anführen.

Auf Grund einer Zusammenstellung der publizierten Beobachtungen durch *Lewandowsky* bestehen zwei pathologisch-anatomische Formen, unter denen die Knoten in der Haut in Erscheinung treten, und zwar „derbe, fibröse Knoten mit festen Kalkkonkrementen unter normaler Haut ohne Zusammenhang mit dem benachbarten Gewebe" oder „kalte Abscesse unter verdünnter geröteter Haut mit breiigem Inhalt, der einer wässerigen Kreideaufschwemmung gleicht." Dazu kommen die Kalkmetastasen in der Haut in Gestalt von Plaques mit leicht höckeriger, von einem Netzwerk weißgelblicher Linien durchzogener Oberfläche (*Jadassohn*).

Aus den histologischen Untersuchungen ist zusammenfassend zu entnehmen, daß die Kalkkonkremente in der Subcutis und der angrenzenden, tiefen Cutis und nur ausnahmsweise (*Thim*) im Papillarkörper zur Entwicklung gelangen und daselbst die kollagenen Bündel auseinanderdrängen. Doch ist bei dieser Ablagerung das Stützgewebe nicht immer unbeteiligt, vielmehr können auch in der Haut, sowie in der Lunge und in den Gefäßen die elastischen Fasern (*Jadassohn*) Hauptsitz der Verkalkung sein, welche gelegentlich auch auf die kollagenen Bündel übergreift (*Bayle*). Daneben füllen ebenso wie Amyloidschollen (*Schmidt*) auch Kalkmassen in seltenen Fällen endothelbekleidete, vorgebildete Hohlräume aus (*Wildbolz*).

Dehnen sich die Kalkmassen aus, dann wiederholt sich jener Vorgang, den wir bei der allgemeinen Amyloidose bereits kennen gelernt haben, in etwas stürmischerer Weise. Die Epithelzapfen verschwinden und die Kalkmassen führen zu einer Verdünnung und Vorwölbung, gelegentlich zu einer Zerreißung der Epidermis. Auch eine Pigmentvermehrung ist ebenso wie intracelluläres Ödem als Ausdruck der Epidermisschädigung zu deuten.

In der Umgebung der Kalkherde treten entzündliche Reaktionserscheinungen auf, die sich im allgemeinen in bescheidenen Grenzen halten und gelegentlich zu Riesenzellenbildungen führen. Schließlich verkalken auch Hautgefäße in geringem Grade.

Es ist erwähnenswert, daß die Gewebe, welche Kalk an sich reißen, auch eisengierig sind, doch konnte ich darauf bezügliche Feststellungen bei Hautverkalkung nicht finden.

Werden anstatt Kalk harnsaure Salze ausgeschieden, dann entsteht das Bild der Gicht, welches, wie bereits *Wildbolz* betonte, viele Übereinstimmung mit dem eben gezeichneten aufweist (Kalkgicht *Minkowsky*).

Aus den hier wiedergegebenen mikroskopischen Befunden von Amyloid, Kolloid, Schleim und Kalk in der Haut geht hervor, daß die Veränderungen, zu denen die verschiedenen Ablagerungen führen, viele gemeinsame Züge aufweisen. Soweit diese Vorgänge einander gleichen, sind sie der Ausdruck der Verdrängung und reaktiven Entzündung. Im übrigen aber entsprechen jedem abgelagerten Stoff bestimmte, auch histologisch wahrnehmbare Eigenheiten, die sich in der Lokalisation, in der Beeinflussung der Stützgewebe, der Gefäße, der Drüsen, Haare und des Fettgewebes ausdrücken.

Die hier aufgezählten Beobachtungen können keinen sicheren Schluß auf die Häufigkeit der Amyloidablagerung in der Haut zulassen, da es zuerst notwendig ist, die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses Vorkommnis zu lenken. Immerhin habe ich seit 3 Jahren sämtliche Hautkrankheiten, bei denen eine Excision möglich war, auf Amyloid mit den hier mitgeteilten spärlichen Ergebnissen untersucht.

Die wenigen hier angeführten Beobachtungen über lokale Hautamyloidose gestatten um so weniger bereits jetzt einen genauen Umriß dieser Erkrankung zu geben, als die einzelnen Fälle keineswegs unter einem einheitlichen Bilde verlaufen sind. Es ist aber wohl gerechtfertigt, einzelne gemeinsame Erscheinungen zu vermerken. In den Beschreibungen *Lindwurms*, *Juliusbergs* und meines eigenen Falles (Nr. 3) kehrt der Vergleich mit Lichen ruber, und in den beiden letzten auch die Erinnerung an Lichen Vidal ständig wieder, wenn auch nirgends eine Identifizierung erfolgt. Eine noch weitgehendere Übereinstimmung bietet zum Teil der anatomische Aufbau der erkrankten Haut, insofern überall das Amyloid im Papillarkörper lokalisiert, und die Hornschichte hyperkeratotisch ist (im Falle *Gutmanns* von besonderer Art), während im übrigen die Veränderungen des Epithels sehr wesentlich voneinander abweichen. Auch eine stärkere Pigmentierung wird zweimal (*Gutmann*, *Juliusberg*) erwähnt. Ob die Hyperkeratose bloß die Antwort auf die geringe Amyloidinfiltration des Papillarkörpers darstellt, kann ich trotz des größeren Materials ebensowenig wie *Gutmann* entscheiden. Der Umstand, daß die Hyperkeratose bei der allgemeinen Amyloidose ganz in den Hintergrund getreten ist, würde in Rücksicht auf die weit mächtigeren Ablagerungen, die dort stattgefunden haben, nicht dagegen sprechen, da die Hyperkeratose ein einleitendes Symptom darstellen könnte, das beim fortschreitenden Prozeß verschwindet. Demgegenüber bleibt es jedoch auffällig, daß andere Einlagerungen, wie Kalk, nicht von Hyperkeratose gefolgt sind.

Literatur.

Askanazy, M., Über Amyloid in der Mamma und die Abhängigkeit der Amyloidablagerung von der Organfunktion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, Heft 3, S. 583. — *Askanazy, M.*, Über knötchenförmige, lokale Amyloidbildung in der Darmmuskulatur. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1904. — *Arzt, L.*, Zur Pathologie des elastischen Gewebes der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 465. 1914. — *Arzt, L.*, Zur Kenntnis des Pseudomilium colloidale. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 785. — *Bauer* und *Beck*, Atlas der Histopathologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen 1924. — *Beckert*, Ausgedehnte isolierte Amyloidentartung der Magenwand bei skorbutähnlicher Allgemeinerkrankung. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **20**. 1917. — *Benhold, Hermann*, Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 44, S. 1537. — *Benhold, Hermann*, Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkranken. Kongreß d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922, S. 313. — *Bizzozero*, Über eine klinisch ganz eigenartige Form von Pseudokolloidmilium. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **95**, 35. 1908. — *Bogrow*, Myxoedema atypicum, zitiert bei *Tryb.* — *Bossellini, P.L.*, Sur deux cas de Pseudomilium colloide familiale. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **7**, 751. 1906. — *Carol, W. L. L.*, Über die Veränderungen des elastischen und kollagenen Gewebes. Acta dermato-venereol. **3**, Heft 1/2. 1922. — *Chiari, O. M.* Über die herdweise Verkalkung und Verknöcherung des subkutanen Fettgewebes. Ztschr. f. Heilkunde **28**. 1907, Supplementh. — *Cohnheim*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **54**, 271. 1872. — *Darier, J.*, Grundriß der Dermatologie 1913. — *Davidsohn, C.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **155**, 382. 1899. — *Davidsohn, C.*, Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. **7**. 1904. — *Davidsohn, C.*, Ar-

beiten über Amyloid und Hyalin. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **12.** 1908. — *Davidsohn, C.*, Die Rolle der Milz bei der Amyloiderkrankung. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1904. — *Dössekker, W.*, Über einen Fall von atypischem tuberösen Myxödem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, 76. 1916. — *Eberth*, Die amyloide Entartung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **80**. — *Eberth*, Die Beziehungen des Amyloids zum Bindegewebe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 77. 1914. — *Ernst, P.*, Über Hyalin, insbesondere seine Beziehungen zum Kolloid. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **130**, 377. 1892. — *Fischer*, zitiert bei *E. Kaufmann*. — *Freekmann*, zitiert bei *E. Kaufmann*. — *Gierke, E. v.*, Störungen des Stoffwechsels. Pathol. Anatomie L. Aschoff. 2. Aufl. — *Glück, A.*, Dermatitis atrophicans reticularis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 113. — *Grosz*, zitiert bei *E. Kaufmann*. — *Gutmann, C.*, Zur Kenntnis der Amyloidose der Haut. Dermatol. Zeitschr. **28**, Heft 2/3, S. 65. — *Gutmann, C.*, Nochmals zur Frage der Amyloidosis der Haut. Dermatol. Zeitschr. **42**, H. 2. 1924 und Tagung der Süddeutschen Dermatologen, Frankfurt 23. III. 1924. — *v. Hansemann*, Berl. med. Ges., 23. XI. 1892. — *v. Hansemann*, Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1904. — *Hartzell*, zitiert bei *Rudelmann*. — *Hayem*, Gaz. méd. de Paris 1866, Nr. 6. — *Heiler*, zitiert bei *E. Kaufmann*. — *Herxheimer-Reinhard*, Über lokale Amyloidosis. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 36. — *Hjelmann, S. V.*, Studier öfver Amyloidsynrens etiologi och symptomatologi. Inaug.-Diss. Helsingfors 1890. — *Hoffmann*, Dtsch. Dermatol. Ges. München. 1923. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1924. — *Hueter, C.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**, 961. — *Hueter, C.*, Ungewöhnliche Lokalisation der Amyloidsubstanz in einem Fall von multiplem Myelom. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**. — *Jadassohn, J.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **100**, 312. — *Jadassohn, J.*, Demonstration Schles. Dermatol. Ges., 28. I. 1922. — *Jarisch*, Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **28**. 1894. — *Jarisch*, Demonstration eines Falles von „Colloidoma ulcerosum". Verhandl. d. 5. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1886. — *Juliusberg, Fr.*, Eigentümliche Lichen ruberähnliche Hautveränderungen des Unterschenkels mit vergleichenden Bemerkungen über Lichen ruber verrucosus. Erg.-Bd. z. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Festschrift Kaposi 1900. — *Juliusberg, Fr.*, Zur Kenntnis der Amyloidosis der Haut. Dermatol. Zeitschr. **29**, H. 3. — *Juliusberg, Fr.*, Über kolloide Degeneration der Haut speziell im Granulations- und Narbengewebe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **61**. 1902. — *Kaufmann, E.*, Lehrbuch. 2. Aufl. — *Kaufmann-Johanni*, Arch. f. Laryngol. **14**. 1903. — *Kenedy, D.*, Über herdförmige Amyloidentartung bei einem Fall von Dermatitis atrophicans diffusa. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 245. 1921. — *Klebs*, Allgemeine Pathologie. Bd. II. — *Königstein, H.*, Über Amyloidablagerung als pathol.-anat. Befund bei Dermatosen. Demonstration in der Wiener Dermatol. Ges. 1921; Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 14, S. 157. — *Königstein, H.*, Amyloidosis der Haut. Vers. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte, Leipzig 1922. — *Königstein, H.*, Amyloid bei Lichen Vidal. Wien. Dermatol. Ges., 1923. — *Königstein, H.* und *Spiegel*, Muskelatrophie bei Amyloidose, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **88**, 220. 1924. — *Krakow*, Arch. de méd. exper. **8**, 106. 1896. — *Krause, Curt*, Über hyaline und amyloide Degeneration in der Milz des Hundes. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **29**, H. 3, S. 357. — *Kreibich, C.*, Über Amyloiddegeneration der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **116**, 385. 1913. — *Kreibich, C.*, Über Bindegewebsdegeneration. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 535. 1921. — *Kreton*, zitert bei *Rudelmann*. — *Kuczynski, M. H.*, Neuere Beiträge zur Lehre vom Amyloid. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 16, S. 727. — *Kuczynski, M. H.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 285. 1922. — *Kyber*, Untersuchung über die amyloide Degeneration. Dorpat 1871. — *La Mensa*, zitiert bei *Bizzozero*. — *Lanuec*, zitiert bei *Unna*. — *Leupold*,

Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**. — *Lewtschenkow, D. v.*, Ein seltener Fall von myxomatöser Hautdegeneration. (Myxoma cutis.) Monatsh. f. prakt. Dermatol. **50**. 1910. — *Lewandowsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **181**, 179. — *Lindwurm*, Zeitschr. f. rationelle Medizin **14**, 257. — *Litten*, Diskussionsbemerkungen zu Schmidts Referat. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1904. — *Litten*, Über Amyloiddegeneration. Dtsch. med. Wochenschr. 1887, Nr. 24, 26. — *Lubarsch*, Arbeiten über hyaline und amyloide Degeneration. Lubarsch u. Ostertags Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **4**. 1897. — *Lubarsch*, Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **150**, 471. — *Lucksch*, Über lokale Amyloidbildung in der Harnblase. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. **7**. 1904. — *Maximow, A.*, Über die experimentell hervorgerufene amyloide Entartung d. Leber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**, 353. — *Millian*, zitiert bei *Rudelmann*. — *Neumann, E.*, Über amyloide Degeneration des Fettgewebes. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **1**, 701. 1890. — *Neumann, J.*, Lehrbuch. 5. Aufl., 1880, S. 409. — *Pollens, Werner*, Über tumorförmige lokale Amyloidosis in der Orbita. v. Graefes Arch. f. Ophth. **101**, 346. 1920. — *Rabl*, Histologie der Haut. Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten. — *Recklinghausen*, Allgemeine Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart 1883. — *Reitmann*, Über eine eigenartige der Sklerodermie nahestehende Affektion. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**. 1908. — *Reizenstein*, Über Altersveränderungen der elastischen Fasern in der Haut. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **18**, 1. 1894. — *Riehl*, Ein Fall von Verkalkung der Haut. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 4. — *Rudelmann jr., Rudolf*, Arch. f. Dermatol. a. syphilol. **5**, 591. 1922. — *Salomin*, Prager med. Wochenschr. 1897. — *Schichicek*, Über Hyalin und Amyloiderkrankung der Conjunctiva. v. Graefes Arch. f. Ophth. **67**, 119. — *Schilder, Paul*, Über die amyloide Entartung der Haut. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3**, 782. 1909. — *Schilder, Paul*, Über einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. Zieglers Beitr. **46**, 202. 1909. — *Schilder, Paul*, Über einen Fall von lokalem Amyloid des Zungengrundes. Zieglers Beitr. **46**. — *Schlagenhaufer* u. *Wagner v. Jauregg*, Beiträge zur Aetiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig und Wien 1910. — *Schmidt, M. B.*, Über die Altersveränderungen der elastischen Fasern in der Haut. Virchows Archiv **125**, 239. 1891. — *Schmidt, M. B.*, Referat über Amyloid. Verhandl. d. P. pathol. Gesellsch. VII. 1904. — *Schmidt, M. B.*, Die Verkalkung. Handb. d. allg. Pathol. L. Krehl u. Marchand **3**, 2. — *Schönhoff*, Ein Beitrag zur Kenntnis der lokalen tumorförmigen Amyloidosis. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 12. 1913. — *Steinhaus*. Über eine seltene Form von Amyloid und Hyalininfiltration am Zirkulations- und Digestionsapparat. Zeitschr. f. klin. Medizin **45**, 375. — *Thim*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **62**. 1902. — *Tilp*, Lokale tumorförmige Amyloidose der Harnröhre. Zentralbl. f. allg. Pathol. **20**, 913. 1909. — *Tryb*, Über eine seltene Erkrankung der Haut mit Schleimanhäufungen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, Heft 3, S. 428. — *Tsunoda*, Über das Vorkommen von Riesenzellen in den amyloiden Organen. Virchows Archiv **30**, 202. — *Unna, G.*, Hyalin u. Kolloid im bindegewebigen Abschnitt der Haut. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **19**, 595. 1894. — *Unna, P. G.*, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894. — *Wagner, E.*, Das Kolloidmilium der Haut. Arch. d. Heilkunde S. 463. 1866. — *Werdt, F.*, Amyloid im gesamten Respirationstrakt. Zieglers Beitr. 1908. — *White, Ch. S.*, Colloid degeneration of the skin. Journ. of cut. and genit-urin dis. 1902. — *Wichmann, Georg*, Die Amyloiderkrankung. Zieglers Beiträge **13**, 487. — *Wild, L.*, Zieglers Beiträge **1**, 177. 1886. — *Wildbolz*, Arch. f. Dermatol. **70**, 435. — *Zweigmann, L.*, Inaug.-Diss. 1879 Dorpat zitiert nach Wichmann.

(Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Institutes für experimentelle Krebsforschung in Heidelberg. — Direktor: Prof. Dr. *H. Sachs.*)

Untersuchungen über die Schichtprobe zum serologischen Luesnachweis.

Von

Dr. T. Shirosaki.

(Eingegangen am 14. Oktober 1924.)

Unter den Methoden, die die Serodiagnostik der Syphilis mittels Ausflockung anstreben, verdient ein von *Kodama* angegebenes Verfahren insofern besondere Beachtung, als es eine Versuchsanordnung darstellt, die ähnlich wie Meinickes Trübungsreaktion bei Zimmertemperatur arbeitet und das Ergebnis nach verhältnismäßig kurzer Zeit abzulesen gestattet. *Kodama*[1]) hat nämlich empfohlen, in entsprechender Weise, wie das bei der biologischen Eiweißdifferenzierung durch Präcipitation geschieht, das spezifisch schwerere Patientenserum mit einer geeigneten Extraktverdünnung zu überschichten. An der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten entsteht dann ein Präcipitationsring, der nach *Kodama* unter Umständen bereits nach mehreren Minuten, spätestens aber nach 1—2 Stunden ablesbar ist. *Kodama* legt besonderen Wert auf die Verwendung geeigneter Extrakte. Er benutzt alkoholische Extrakte aus Meerschweinchenorganen, die zuvor mehrmals mit Äther extrahiert sind. Die Verdünnung dieser Extrakte erfolgt rasch durch Hineinblasen in physiologische Kochsalzlösung. Es ist natürlich wesentlich, daß die Extraktverdünnung hinreichend klar ist, um die an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten eintretende Trübung bzw. Ringbildung erkennen zu lassen. *Jacobitz* und *Engering*[2]) haben unter Herstellung entsprechender Extrakte die Angaben *Kodamas* im wesentlichen bestätigt, lassen allerdings die Frage, wie weit die Reaktion für Syphilis ausschließlich spezifisch ist, offen, da sie in dieser Hinsicht geeignete Sera anscheinend noch nicht mitgeprüft hatten.

Das Prinzip der Methode ist ohne weiteres verständlich, da ja allgemein anzunehmen ist, daß bei zwei Flüssigkeiten, die eine Präcipitation ergeben, auch bei der Überschichtung ebenso wie bei der spezifischen Präcipitation eine Ringbildung eintritt, und daß diese wegen der verhältnismäßig großen Konzentration, die sich an der Berührungsstelle durch Diffusion ergibt, verhältnismäßig rasch eintritt. Es ist natürlich von vornherein zu erwarten, daß grundsätzlich alle Extrakte, die für den serologischen Luesnachweis mittels Ausflockung brauchbar sind, unter geeigneten Bedingungen, und sofern die Herstellung hinreichend klarer Verdünnungen gelingt, auch in Gestalt der Schichtprobe verwendet werden können. Eine Frage ist nur, ob nicht bei manchen Extrakten unspezifische

[1]) *H. Kodama*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **86**, 211. 1921.

[2]) *E. Jacobitz* und *Engering*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **89**, 116. 1922.

Trübungen oder Ringbildungen eintreten, die unter Umständen später oder bei höherer Temperatur wieder verschwinden. Die Erfahrungen mit der Sachs-Georgi-Reaktion haben ja gezeigt, daß sogar im Brutschrank derartige reversible unspezifische Flockungsreaktionen auftreten, die bei längerem Brutschrankaufenthalt wieder rückgängig werden. Es ist das die wesentliche Ursache, die bei der typischen S. G.-R. die endgültige Frühablesung nicht angängig erscheinen läßt. Andererseits ist es natürlich möglich, daß durch geeignete Extraktverdünnung (rasche Verdünnung) derartige unspezifische reversible Reaktionen vermieden werden.

Da jedenfalls anzunehmen ist, daß die Ringbildung mit allen für die Flockungsreaktionen geeigneten Extrakten eintritt, habe ich die zur S. G.-R. dienenden cholesterinierten Rinderherzextrakte in orientierenden Versuchen auf diese Eignung geprüft und möchte mir im folgenden kurz über meine Erfahrungen zu berichten erlauben[1]). Inzwischen hat *Gaehtgens*[2]) über die Schichtprobe zur serologischen Syphilisdiagnostik berichtet und dabei gleichfalls cholesterinierte Organextrakte herangezogen. Während ein vorrätiger und cholesterinierter Rinderherzextrakt sich als zu empfindlich erwies, ergab ein anderer Rinderherzextrakt, der nach dem Vorgang von *Sachs-Georgi* bereitet war, brauchbare Ergebnisse. Durch Cholesterinzusatz (0,8 prom.) und unter Verwendung einer 30fachen Verdünnung wurden optimale Bedingungen erhalten, die zu befriedigenden Ergebnissen führten. *Gaehtgens* hält die Methode in dieser Form für durchaus brauchbar, bemängelt nur den Umstand, daß die Sera absolut klar sein müssen, was nicht bei allen Proben, die sich in einer Untersuchungsstation sammeln, der Fall ist. Bei inaktivierten Seris trat die Ringbildung schneller und stärker auf als bei den aktiven, was nach den Erfahrungen mit der S. G.-R. verständlich ist. In ähnlicher Weise wie *Gaehtgens* rühmt neuerdings auch *Griesbach*[3]) die Vorzüge der Schichtprobe mit cholesterinierten Rinderherzextrakten und hebt jedenfalls als Nachteil nur den Umstand hervor, daß trübe oder hämoglobinhaltige Sera für die Beurteilung ausscheiden müssen.

Wenn ich trotz der derart bereits vorliegenden günstigen Erfahrungen über die Schichtprobe mit cholesterinierten Rinderherzextrakten über meine Versuche kurz berichte, so ist für mich der Umstand maßgebend, daß sich meine Untersuehungen auf einen cholesterinierten Rinderherzextrakt beziehen, der seit Jahren im hiesigen Institut für die Sachs-Georgi-Reaktion Verwendung fand. Es handelte sich also im wesentlichen darum, zu erproben, ob ein für die Sachs-Georgi-Reaktion erprobter Extrakt grundsätzlich auch für die Schichtprobe brauchbar ist.

Ich verwendete einen cholesterinierten Rinderherzextrakt, der derart bereitet war, daß der Rohextrakt — durch Extraktion von einem Gewichtsteil feuchten Rinderherzens mit 5 Volumteilen Alkohol gewonnen — 3fach mit Alkohol verdünnt wurde und dann je 20 ccm dieser 3fachen Verdünnung einen Zusatz von 1,15 ccm 1 proz. Cholesterinlösung erhielten. Der Cholesteringehalt betrug also 0,575 prom., während der von *Gaehtgens* als optimal befundene Extrakt einen Gehalt von 0,8 prom. Cholesterin aufwies. Jedoch war der von mir verwendete Extrakt zuvor 3fach mit Alkohol verdünnt, so daß sich schon aus diesem Grunde die Werte des Cholesteringehalts nicht direkt vergleichen lassen.

---

[1]) Die Versuche sind bereits im 1. Halbjahr 1923 ausgeführt und konnten aus äußeren Gründen erst jetzt veröffentlicht werden.

[2]) *W. Gaehtgens*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 51.

[3]) *R. Griesbach*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 36..

Die Schichtprobe wurde in Zentrifugenröhrchen, die unten konisch zugespitzt endigen, ausgeführt, wie sie im hiesigen Institut für die biologische Eiweißprobe mittels Präcipitation benutzt werden. Grundsätzlich fielen die Ergebnisse gleichartig aus, wenn zunächst das Serum eingefüllt wurde und dann die Extraktverdünnung folgte, oder wenn zu der zuvor eingefüllten Extraktverdünnung Serum ganz langsam zulief. Der erstere Weg, die Überschichtung des zuerst eingefüllten Serums mit Extraktverdünnung, erwies sich aber doch technisch als zweckmäßiger, und so habe ich die überwiegende Mehrzahl meiner Versuche in dieser Weise ausgeführt. Es ist natürlich eine gewisse Vorsicht nötig, damit eine einwandsfreie Überschichtung und eine gut erkenntliche Grenzfläche resultiert.

Die Beobachtung erfolgte zunächst bei Zimmertemperatur bis zu 4 Stunden, sodann wurden die Röhrchen geschüttelt und über Nacht im Brutschrank gelassen, um am nächsten Tage, wie bei der Sachs-Georgi-Reaktion abgelesen zu werden.

Ich benutzte die langsame fraktionierte Verdünnung; sie war bei dem verwendeten Extrakt von genügender Helligkeit und Klarheit, um die Ringbildung leicht ablesen zu können. Während zur S.-G.-R. die 6fache Verdünnung optimal ist, zeigte sich bei der Schichtprobe, daß noch die 9fache Verdünnung zu gering ist, da bei 9fach verdünntem Extrakt sich zuweilen unspezifische Reaktionen ergaben. Jedoch schien die 12fache Verdünnung günstige Bedingungen zu gewährleisten.

Von den 144 Serumproben, die ich derart geprüft habe, *haben 80 übereinstimmend mit der Schichtprobe bis zu 4 Stunden, mit der Wa.-R. und mit der S.-G.-R. negativ reagiert.* Sie beanspruchen also keine besondere Erörterung.

Von den verbleibenden 64 Serumproben reagierten 50 mittels Wa.-R. und S.-G.-R. übereinstimmend positiv. Bei der Schichtprobe trat zwar mehr oder weniger häufig schon nach wenigen Minuten eine erkenntliche Reaktion auf, jedoch war im allgemeinen auch nach 20 Min. langem Aufenthalt die Empfindlichkeit zu gering, so daß ich erst von der Ablesung nach 30 Min. ab die Ergebnisse verwertet habe. Ordnet man die positiven Ergebnisse nach der zeitlichen Ablesung, so ergibt sich das aus Tabelle I ersichtliche Bild.

Tabelle I.

Ablesung nach	Von 50 bei der Wa.-R. und S.-G.-R. positiven Seris reagierten bei der Schichtprobe		
	positiv	zweifelhaft	negativ
30 Minuten	29	17	4
1 Stunde	42	7	1
4 Stunden.	48	1	1

Es zeigt sich also, *daß bei dem von mir verwendeten Extrakt die Empfindlichkeit nach 1 Stde. noch nicht hinreichend groß ist*; *nach 4 Std. dürfte sie jedoch einen genügenden Grad erreicht haben.* Leider wurden zwischenzeitliche Ablesungen nicht vorgenommen, so daß es mir nicht möglich ist, das Mindestmaß an Zeit, daß für die genügende Empfinglichkeit erforderlich ist, anzugeben. Es dürfte aber hinreichend sein, daß jedenfalls nach 4stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur die Ergebnisse ge-

nügend empfindlich sind. Bemerkt sei, daß die beiden Fälle, die auch nach 4 Std. nur zweifelhaft oder negativ reagierten, nach dem Aufenthalt der geschüttelten Röhrchen im Brutschrank über Nacht positive Flockenreaktion zeigten.

Es verbleiben 14 Fälle, die bei der Wa.-R. und S.-G.-R. different reagierten oder bei der Schichtprobe ein anderes Ergebnis wie bei den genannten Methoden lieferten. Ich lasse sie in der Tabelle II folgen, wobei unter ? verdächtige, bzw. zweifelhafte Reaktionen zu verstehen sind.

Tabelle II.

Diagnose	Ergebnis der					
	Wa.-R.	S.-G.-R.	Schichtprobe			
			30 Min.	1 St.	4 St.	24 St.
Lues lat.	—	+	—	?	+	?
Lues II	—	fehlt	?	?	+	—
Lues lat.	—	—	?	+	+	—
Lues lat.	—	+	?	?	+	+
Lues lat.	—	+	+	+	+	+
Lues	—	+	?	?	+	+
Lues III	?	+	—	?	?	+
Lues lat.	—	—	?	?	+	—
Lues?	—	—	—	—	+	—
fehlt	—	—	?	+	+	—
fehlt	?	?	?	?	?	+
Zirkulationsstörungen	—	—	—	—	+	—
Condylomata	?	fehlt	—	+	+	—
Lebertumor	—	—	+	+	+	—

Wenn man die vorstehende Tabelle der divergenten Reaktionen überblickt, *so bleibt jedenfalls an Empfindlichkeit der Reaktion nichts zu wünschen übrig.* Denn von 8 sicheren Luesfällen haben nach 4 Std. bei der Schichtprobe 7 positiv und nur einer zweifelhaft reagiert, obwohl die Wa.-R. bei ihnen nur einmal fraglich, sonst negativ war und die S.-G.-R. in 5 Fällen positiv ausfiel, in 2 Fällen negativ war und in einem Fall wegen Eigenflockung nicht beurteilt werden konnte. Wie viele von den übrigen 6 Fällen, die bei der Schichtprobe nach 4 Std. positiv ausfielen, als unspezifisch zu werten sind, läßt sich natürlich nicht feststellen. Mit einiger Sicherheit ist es wohl von dem letzten Falle (Lebertumor) anzunehmen, und es ist dabei charakteristisch, daß das positive Ergebnis bereits nach 30 Min. wahrzunehmen war, die unspezifische Reaktion also durchaus nicht langsamer einzutreten braucht, als die spezifische.

Zusammenfassend kann ich daher über die Prüfung mit dem von mir benutzten Extrakt sagen, *daß die Schichtprobe sicherlich hinreichend empfindlich war, die Möglichkeit unspezifischer Reaktionen aber nicht*

ganz ausgeschlossen werden konnte. Die verhältnismäßige Trägheit der Reaktion, die sich in meinen Versuchen kund gab, darf man natürlich nicht verallgemeinern, sie wird von der jeweiligen Beschaffenheit des zur Verwendung gelangenden Extrakts abhängen. Aus meinen Erfahrungen ergibt sich jedenfalls in Übereinstimmung mit *Gaehtgens* und *Griesbach*, daß auch cholesterinierte Rinderherzextrakte für die Versuchsanordnung brauchbar sind. Gelegentliche Beobachtungen scheinen mir darauf hinzudeuten, daß die Zimmertemperatur nicht allzusehr sinken darf. Es zeigte sich nämlich bei den ersten Untersuchungen, die durch äußere Umstände in einem besonders kühlen Raum (10—11° C) während der kälteren Jahreszeit ausgeführt wurden, daß die Reaktion leicht zu Unspezifitäten neigte. Da sie aber bei späterer Wiederholung der Versuche in wärmerer Jahreszeit nicht oder nicht in dem Maße beobachtet wurden, habe ich diese ersten Versuche nicht verwertet. Wenn sich also auch in meinen Versuchen die Schichtprobe als durchaus brauchbar erwies, so möchte ich doch glauben, daß sie für die praktische Anwendung des Verfahrens in größerem Ausmaße nicht so sehr in Betracht kommen dürfte. Einerseits gehört zu einer einwandfreien Überschichtung eine gewisse Vorsicht, die zugleich zu einem bei größeren Versuchsreihen störenden Zeitaufwand führt, andererseits stehen, wenn es überhaupt darauf ankommt, eine Schnellreaktion auszuführen, heute *Meinickes* Trübungsreaktion und die neue, von *Sachs*, *Klopstock* und *Ohashi* angegebene Ausflockungsreaktion mit Benzocholextrakten zur Verfügung, Verfahren, die wohl leichter und rascher auszuführen sind, und denen gegenüber die Schichtprobe erst dann in Betracht kommen würde, wenn sie in ihren Ergebnissen wesentliche Vorteile aufweist.

Zur Vanadiumtherapie.

Von
Ferdinand Winkler, Wien.

(*Eingegangen am 25. Oktober 1924.*)

Die Erfolge, welche ich bei der allgemeinen und bei der lokalen Behandlung der luetischen Efflorescenzen mit Vanadium[1]) erzielt habe und die jüngst von *Hans Krösl*[2]) in vollem Maße bestätigt wurden, haben mich schon vor längerer Zeit veranlaßt, die Indikationen weiterzustecken und zu versuchen, ob nicht das Vanadium auch bei anderen Erkrankungen einen gleichen therapeutischen Erfolg erzielen lasse; die Grundlage meiner Versuche bei Lues war zwar die Feststellung der Tatsache gewesen, daß die Vanadiumpräparate auf Spirochäten tötend wirken, ich konnte aber mich bald davon überzeugen, daß dem Vanadium keinerlei Spezifität zukommt und daß es in dieser Hinsicht dem Quecksilber gleichsteht, welches nach den Untersuchungen von *Eduard Neuber*[3]) ebensowenig wie das Wismut und das Arsen als spezifisch angesehen werden kann.

Meine Versuche galten zunächst dem *Ulcus molle*; frische, unbehandelte Geschwüre, bei denen sich die charakteristischen Streptobacillen nachweisen ließen, wurden mit 2% Natriumtetravanadat betupft, eventuelle Borken vorher abgelöst. Nicht selten genügten 2–3 Behandlungstage, um bei der einfachen Pinselung zur Heilung zu gelangen. Bei konfluierenden Geschwüren und beim Sitze des Ulcus molle am inneren Blatte des Präputiums wurden in Vanadiumlösung getränkte Gazestreifen verwendet. Auch die Verwendung einer 10 proz. Vanadiumsalbe mit Vaselin als Grundlage hat sich als sehr brauchbar erwiesen. Bei einem Ulcus molle serpiginosum, das vorher ohne Erfolg mit Jodoform und Carbolsäure behandelt worden war, brachte die Vanadiumbehandlung in wenigen Tagen den gewünschten Erfolg. Um einen Einblick in die Art der Heilung zu gewinnen, übertrug ich gleichzeitig auf drei Stellen meines Oberarmes Streptobacillenhaltigen Eiter eines unbehandelten Ulcus molle; die eine Stelle behandelte ich sofort nach Übertragung mit Vanadium und erzielte an ihr keine Haftung des Eiters; die zweite Stelle behandelte ich mit der Vanadiumlösung, als das rote Knötchen auftrat, indem ich sie mit der 2 proz. Lösung einrieb und für 1 Tag einen Verband mit 10 proz. Vanadiumsalbe machte; die dritte Stelle ließ ich unbehandelt. Der Versuch, durch Behandlung des Initialknötchens die Entstehung des Ulcus zu hindern, mißlang, und es entstand auch an der zweiten Stelle,

[1]) *F. Winkler*, Dermatol. Wochenschr. **70**, Nr. 10. 1920. — Vergl. *E. Mercks* wissenschaftliche Abhandlungen Nr. 27 „Zur Pharmakologie der Vanadinsäure".
[2]) *H. Krösl*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 394. 1924. — *H. Krösl*, Vortrag auf der Innsbrucker Naturforscherversammlung, September 1924.
[3]) *E. Neuber*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **105**. 1910; **107**. 1911; **147**. 1924.

freilich um 1 Tag später als an der dritten Stelle, das charakteristische Geschwür. Damit war festgestellt, daß die Vanadiumlösung zwar den Ducrey'schen Bacillus bei unmittelbarer Berührung zu vernichten vermag, daß sie aber seine Entwicklung im Gewebe nicht zu verhindern imstande ist. Die erzeugten Impfgeschwüre kamen durch Vanadiumbehandlung in 2 Tagen zur Heilung. Bei einem Manne, der Scabies hatte und neben den Scabieseffloreseenzen an der Dorsalseite des Gliedes ein typisches Ulcus molle am Gliede hatte, behandelte ich das ganze Glied mit Vanadiumumschlägen; das Ulcus molle heilte rasch ab, die Scabies blieb unbeeinflußt.

Die wichtigste Frage war, ob die Mitbeteiligung der inguinalen Lymphdrüsen der Vanadiumbehandlung zugänglich sei. In den von mir zuerst behandelten Ulcusfällen war die Leistenbeuge frei, und bei meinem Selbstversuch trat auch keine Lymphdrüsenschwellung ein; es ist also möglich, daß die Vanadiumbehandlung des Geschwürs die Weiterfortpflanzung des Giftes auf dem Wege der Lymphbahnen hindert. Nur in 2 Fällen, in denen die Kranken mit Leistendrüsenschwellung in die Behandlung traten, war ich bis nun in der Lage, die intraglanduläre Injektion des Vanadiums (0,02 Natriumtetravanadat) zu versuchen. Die Wirkung der Einspritzung war in beiden Fällen überraschend; die Schmerzhaftigkeit, die zwar unmittelbar nach der Einspritzung zugenommen hatte, ging rasch zurück, die Schwellung verminderte sich und die Drüsenerkrankung bildete sich zurück, ohne daß es zur Eiterung gekommen wäre. Es dürfte wahrscheinlich auch bei vereiterten Bubonen die Vanadiumbehandlung rasch zu befriedigenden Resultaten führen.

Der außerordentliche Erfolg der Vanadiumbehandlung bei Lues legte es nahe, bei jenen Erkrankungen, die wir mit großen Arsendosen zu behandeln pflegen, die Vanadiumtherapie zu verwenden; es stand mir diesbezüglich ein Fall von *Lichen ruber planus* zur Verfügung, und es war naheliegend, das Vanadium auch bei *Psoriasis* zu versuchen. Von dem Falle des Lichen ruber ist zu erwähnen, daß die Rückbildung der Effloreseenzen unter der Vanadiumtherapie — es wurde durch 3 Wochen jeden 2. Tag 0,02 Vanadiumtetravanadat eingespritzt — sehr rasch erfolgte, und daß schon nach wenigen Injektionen der *Juckreiz* verschwand. Bezüglich der *Psoriasis* ist zu bemerken, daß ich in einigen Fällen schon nach der dritten Injektion das Abblassen der Hyperämie zu beobachten vermochte; bei ausgebreiteter Lokalisation tritt der Erfolg erst nach mehrwöchiger Dauer der Behandlung ein. Dabei habe ich den Eindruck gewonnen, als ob die subcutane Vanadiuminjektion mehr leisten würde als die intravenöse Darreichung.

Leider schützt auch die Vanadiumtherapie der Psoriasis nicht vor Rezidiven. Ein Fall, der nach Aussetzen der Vanadiumbehandlung durch längere Zeit *Jodnatrium* genommen hat, blieb allerdings durch 2 Jahre rezidivfrei, bis auch bei ihm die Psoriasis, wenn auch in milderer Form, wieder auftrat. Doch nützt die Vanadiumtherapie auch bei den rezidivierenden Formen der Psoriasis immer wieder. Die Erfolge der Vanadiumbehandlung bei Psoriasis dürften es als erlaubt erscheinen lassen, das Mittel auch bei *Pemphigus* zu verwenden.

Es liegt natürlich die Möglichkeit vor, auch peroral das Vanadium zu verabreichen. Ich habe das Natriumhexavanadat (*E. Schering*), das in Wasser schwer, in Alkalien aber leicht löslich ist, nach vorangegangenen Selbstversuchen intern gegeben[1]) und davon sowohl bei Lues wie auch bei Psoriasis gute Resultate gesehen. Einzelne Kranke beklagten sich zwar über ein eigenartiges Gefühl in der Magengegend, aber die Unannehmlichkeiten dauerten nicht lange an. Es wird sich im Verlaufe der Beobachtungen zeigen, ob die interne Therapie nicht in gewisser Hinsicht an die Stelle der Injektionstherapie zu setzen ist, und ob vielleicht nicht

[1]) In Dosen von 0,05—0,06 pro die.

beide Formen der Darreichung zweckmäßig verbunden werden können, etwa in der Art, daß an eine Reihe von Vanadiuminjektionen die interne Darreichung geknüpft werden kann.

Eine Erklärung der Vanadiumwirkung liegt wohl in der Wirkung der Vanadinverbindungen als *Sauerstoffüberträger*; die Textilindustrie macht von dieser Eigenschaft seit langem Gebrauch. Die Vanadinsäure gibt in vitro bei Gegenwart einer organischen Substanz und eines oxydierend wirkenden Körpers, der an sich seinen Sauerstoff nicht abzugeben vermag (etwa chlorsaures Kali), zunächst ihren Sauerstoff an die organische Materie ab, oxydiert sie und wird dabei selbst zu Hypovanadinsäure reduziert. Die so gebildete Hypovanadinsäure entzieht dem vorhandenen Oxydationsmittel den Sauerstoff, oxydiert sich zu Vanadinsäure und zu Pervanadinsäure, welche nun ihrerseits ihren Sauerstoff unter Reduktion zu Hypovanadinsäure auf die organische Substanz übertragen. Dieses Spiel wiederholt sich solange als noch oxydierende und oxydierbare Substanz vorhanden ist.

Wieweit im lebenden Organismus derartige Vorgänge statthaben, werden die im Gange befindlichen Versuche lehren. Bei der Diskussion zum Vortrage von *Krösl* über die Vanadiumtherapie der Syphilis bei der diesjährigen Naturforscherversammlung in Innsbruck meinte *F. Schumacher*, daß nach seinen Untersuchungen das Vanadium sauerstoffbegieriger sei als das Salvarsan und deshalb eine größere therapeutische Bedeutung haben dürfte als dieses. Die hämatologische Untersuchung zeigt, daß nach der Einspritzung von Natriumtetravanadat eine starke Zunahme der Leukocyten im Blute und eine Zunahme der eosinophilen Zellen im Blutbilde festzustellen ist. *Neuber* hat darauf hingewiesen, daß bei Lues die Einspritzung von Sublimat ebenso wie die Einspritzung von atoxylsaurem und salicylsaurem Quecksilber nach 2—3 Tagen eine sehr starke Leukocytose hervorrufen und daß bei Fortsetzung der Injektionen die Leukocytose binnen 7—10 Tagen ihren Höhepunkt erreicht, um gegen Ende der Kur wieder auf hochnormale Werte zu sinken; auch bei Injektionen von Salvarsan und von Wismut stellt sich nach *Neuber* nach 1—2 Injektionen eine starke Leukocytose ein, und zu Beginn der Behandlung tritt eine Steigerung der eosinophilen Zellen im Blute bis zu 18% ein. In dieser Hinsicht deckt sich das Blutbild nach Vanadiuminjektionen mit dem Bilde, welches *Neuber* beschrieben hat. Dem Vanadium kommen jedenfalls eigenartige Wirkungen auf das *Blutbild* zu, auf welche anderenorts näher eingegangen werden soll; hier möge nur die Bemerkung Platz finden, daß die intravenösen Natriumvanadatinjektionen bei *Malaria* überraschende Resultate hervorrufen; die Malariaplasmodien verschwinden aus dem Blute, und das Fieber läßt nach; zweifellos hängt diese Wirkung mit der von *Nocht* erwähnten Wirkung des Vanadiums auf Trypanosomen zusammen und voraussichtlich wird den Vanadiumpräparaten bei der Bekämpfung der Blutparasiten eine bedeutende Rolle zukommen. Meine Erfahrungen in der Malariatherapie, daß chronische Fälle, welche trotz Chininbehandlung immer neuerliche Fieberattacken zeigten, nach einigen Vanadiuminjektionen rezidivfrei blieben, zeigen wohl, daß den Vanadiumpräparaten eine ganz besondere Stellung zukommt, und ich habe während des Krieges gesehen, daß die intravenösen Vanadiuminjektionen in Fällen von *Sepsis* manchmal ganz überraschende Wirkungen übten. Wenn wir über verläßliche Vanadiumpräparate verfügen werden, so wird die Frage nach den Wirkungen des Vanadiums bald über die tastenden Versuche hinausgebracht werden.

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität Wien. — Vorstand: Professor Dr. *R. Maresch*.)

Durch pathogene Sproßpilze bedingte Granulome.

Von
Dr. Gustav Riehl jun.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 29. September 1924.*)

Die Seltenheit einschlägiger Fälle dürfte es gerechtfertigt erscheinen lassen, einen Fall zu veröffentlichen, dessen kompliziertes klinisches Krankheitsbild intra vitam nicht zur Klärung kam und der auch erst bei der histologischen Durchmusterung des bei der Obduktion gewonnenen Materials die Diagnose „*pathogene Sproßpilzerkrankung*" als Nebenbefund ergab. Da die Diagnose also erst aus dem histologischen Bilde im nachhinein lange nach der Obduktion gestellt werden konnte, wurden auch wichtige Untersuchungsmethoden, vor allem der kulturelle Nachweis, nicht durchgeführt.

Aus den zahlreichen *Krankengeschichten* — der Pat. suchte wegen seiner Krankheit in den Jahren 1915—1922 die verschiedensten Spitäler auf — sollen nur die wichtigsten auszugsweise wiedergegeben werden.

A. Pf., *Aufnahme* 16. VIII. 1922. (Jubiläumspital der Gemeinde Wien, Prim. Doz. Dr. *Reiter*.) Familienanamnese o. B. Als Kind Blattern überstanden, 1910 Magenaffektion, sonst immer gesund. 1914 Auftreten eines Exanthems, vor allem am Hals und in der Knöchelgegend, allmählich über den ganzen Körper sich ausbreitend, mit ziemlich beträchtlicher Abschuppung. Seit 5 Jahren die Finger der rechten, seit 3 Jahren die der linken Hand in Volarflexionsstellung, Strecken derselben unmöglich. Das Exanthem wiederholt sich in Schüben, von Hämorrhagien begleitet, und heilt mit Pigmentflecken ab. Seit 3 Wochen nachmittägiger Temperaturanstieg und vorübergehend auch ein Ödem des Gesichts. Hauptsächlich wegen Verdauungsbeschwerden, Obstipation und Meteorismus sucht der Pat. das Krankenhaus auf.

Aus dem damals erhobenen *Status* seien besonders das universelle toxische Exanthem mit verstreuten Petechien und die gedunsene Gesichtshaut erwähnt. In der Lunge bestanden kleinblasige Rasselgeräusche, an einzelnen Stellen bronchiales Atmen. Herzdämpfung nach rechts um $^1/_2$ Querfinger verbreitert, über der Aorta kurzes, systolisches Geräusch mit klingendem 2. Aortenton. Die Leber in toto gleichmäßig vergrößert, sehr klopfempfindlich, von glatter Oberfläche, aber mit stumpfem Rand. Die Milz reicht bis $2^1/_2$ Querfinger unter den Rippenbogen und ist derb; haselnußgroße Drüsen am Halse, in der Axilla und in inguine. Aus dem weiteren Decursus sei noch ein Röntgenbefund wiedergegeben, der über der rechten Spitze und den infraclaviculären Partien einen Schatten zeigt, während die linke Spitze, verschleiert, sich nur mangelhaft aufhellt. *Blutbefund*: 8300 Leukocyten. Differentialzählung: Summe der gezählten Zellen 542; Neutrophile 9,77 %; Eosinophile 18,26 %; Mastzellen 1,10 %; große Lymphocyten 66,60 %; kleine Lymphocyten 2,58 %; Monocyten 1,69 %; Erythrocyten 2 960 000, ferner auf 542 Zellen 1 Pro- und 2 Metamyelocyten; Sahli 45 %.

Therapeutische Versuche mit Arsen. Mitte September Transferierung des Pat. auf die dermatologische Abteilung (Prof. *Kren*) des Jubiläumspitales. Die von der Abteilung ergänzte Anamnese ergibt, daß der Pat. an verschiedenen Hautstationen der Wiener Spitäler in den Jahren 1914—1922 wegen seines Leidens Hilfe suchte und daß die verschiedenartigsten Diagnosen gestellt wurden.

Der *Hautstatus* erwähnt ein disseminiertes Exanthem des Stammes und der Extremitäten. Die Efflorescenzen an den Extremitäten konfluieren und sind bräunlich bis braunviolett. Am Stamm überall Primärefflorescenzen, mattglänzende, das Niveau ein wenig überragende, bräunlichviolette oder auch rotviolette Knötchen von Stecknadelkopf- bis Hanfkorngröße, die rund und scharf begrenzt sind. Beim Verdrängen der Hyperämie resultiert ein brauner, durch Infiltration bedingter Farbenton. Konsistenz der Efflorescenzen etwas derb, Oberfläche glatt ohne sekundäre Veränderungen, nur an den Extremitäten klein abschilfernd. An den vorderen Stammpartien disseminiert, an den Seitenteilen des Thorax, in den Achselfalten und auch in den oberen Rückenpartien dichter gestellt, konfluieren sie jedoch nur an wenigen Partien, wo sie dann ein blau-braunrotes Infiltrat ergeben, das ebenso wie an den Extremitäten leicht schuppt. Die deutlichsten Primärefflorescenzen in der oberen Rückengegend; aber auch da mit keiner der bekannten Knötchenbildungen identifizierbar. Viele der Efflorescenzen tragen kleine, aber nicht follikuläre Blutungen. In der untersten Kreuzbeingegend und über beiden Sitzknorren ist die Haut blaurot glänzend und liegt in zahllos kleinsten Falten, wie bei einer Atrophia cutis, dabei ist sie trocken und schilfernd. Das ganze Bild ist durch die frischeren blauroten, mit Hämorrhagien versehenen Efflorescenzen, durch die abklingenden blässeren, die nur mehr braun sind, und durch die scheinbar schon wieder abgeheilte, nur mehr pigmentierte Haut ein äußerst buntes. Die unteren Extremitäten zeigen die Haut diffus braunrot. Einzelknötchen sind hier kaum mehr zu erblicken, dabei ist die Haut in viele kleinste, aber ganz oberflächliche Falten gelegt, in toto verdünnt, so daß hier der Eindruck gewonnen wird, daß die Affektion, in den Einzelknötchen allerdings nicht sichtbar, beim Diffuswerden eine deutliche Atrophie zurückläßt; auch das subcutane Fettgewebe ist nur gering entwickelt. Das wirkliche Kolorit der Haut zeigt sich nur an den Fußsohlen, am inneren und äußeren Fußrande, und an den Zehen ist es chlorotisch-anämisch. Hier sind auch einzelne Efflorescenzen, allerdings mit Blutungen, sichtbar. Sie gehen jedoch schon über dem Rist in das diffuse Krankheitsbild über. Die Innenseite der Oberschenkel zeigt über den Knien noch eine geringe Verdickung der Cutis mit einer leichten Felderung und einem Stich ins Blaue von noch nicht abgeklungenen Efflorescenzen, die hier diffus geworden sind, die Oberfläche schilfernd. Das Scrotum, sowie der Penis ebenfalls dicht besetzt mit einerseits blaßbräunlichen, andererseits blauvioletten, gering infiltrierten Knötchen. Die oberen Extremitäten sind ebenfalls diffus befallen und nur die Hand ist, korrespondierend mit dem Fuß, frei. Die Streckseite der oberen Extremitäten zeigt die Haut wieder diffus erkrankt, atrophisch, schilfernd. Die Cubita violettbraun infolge der hier diffus sich ausstreuenden Knötchen. Dieselben zeigen in der rechten Cubita infolge der Blutungen ein fast schwarzblaues Kolorit. Im unteren Drittel des rechten Radius findet sich die Haut durch eine ca. zwanzighellerstückgroße Blutung etwas eleviert, blaurot. Im Gesicht und am Hals sieht man reichlich Primärefflorescenzen, die nur die seitlichen Wangenpartien und die Nasenspitze freigelassen haben. Sie zeigen denselben Charakter wie am Stamm. Am Lippenrot oben und unten sind die Efflorescenzen weniger dicht, größer, deutlich braunrot und äußerst derb.

Sämtliche Lymphdrüsen geschwollen, mäßig vergrößert, ziemlich weich, die größten etwa pflaumengroß in der Inguinalgegend bis an die Spina ant. sup. hinauf-

reichend. Wangenschleimhaut und der Gaumen anämisch, weisen ziemlich scharfrandige, kleine bis linsengroße, gelblichbraune, wenig elevierte Fleckenbildung auf, dabei ist die Mucosa intensiv anämisch. Am Zungenrande, der leicht verdickt ist, sind ebenfalls einzelne bräunliche, flache Knötchen sichtbar. Arseninjektionstherapie.

Mehrmalige Vorstellung des Patienten in der Wiener dermatologischen Gesellschaft. Das erstemal durch *Luithlen*, das zweitemal durch *Kerl* (Klinik *Riehl*). Die Diagnose wurde offengelassen, die Affektion „am ehesten als ein pseudoleukämisches Exanthem" angesprochen. Blutbefund: 51% Polynucleäre, 40% Lymphocyten und 9% Eosinophile. Ein weiterer Blutbefund (15. III. 1922), welchen wir Prof. *Scherber* verdanken, lautet: Sahli 68, Färbeindex 0,8; rote Blutkörperchen 4 000 000; weiße Blutkörperchen 24 000; Differentialzählung: neutrophile Leukocyten 34%; Monocyten 1%; Lymphocyten 32%; basophile Zellen 0,5%; Eosinophile 32,5%. Leichte Anisocytose.

Letzte Spitalsaufnahme am 30. X. 1922 auf die I. medizinische Klinik. Aus den dort zu erhebenden Krankengeschichten ist ersichtlich, daß der Pat. schon einmal, und zwar vom 4. IX. 1919 bis 20. XI. 1919 dort gelegen war, wobei eine Diagnose nicht gestellt wurde. Aus den sehr ausführlichen Krankengeschichten der Klinik sei auszugsweise mitgeteilt. *Röntgenuntersuchung*: Im Bereiche des *Skelettes* zahlreiche, aber geringgradige arthritische Veränderungen. *Lungenbefund* am 5. IX. 1919 war normal. *Cor* und *Aorta* waren in allen Dimensionen vergrößert (14 cm). *Histologischer Befund* eines Hautstückchens (Filialspital Männerheim): Keine Blutungen, scharf umschriebene Knötchen, die aus kleinzelligen Infiltraten und teilweise *epitheloiden* Zellen gebildet sind. Therapie: Karlsbaderkur und Tuberkulinbehandlung, beginnend mit 0,001 Alttuberkulin. Rückgang des Exanthems, kein Auftreten neuer Eruptionen. Unter Temperaturanstieg späterhin geringe Eiweißausscheidung im Harn um 1‰ herum. Am 4. XI. 1919 Probeexcision an der Klinik *Riehl*, die kein typisches Tuberkulid ergab. Weitere therapeutische Versuche mit Höhensonnenbestrahlung. Mitte November Eiweißmenge auf $^1/_4$‰ zurückgegangen, im Sediment Erythrocyten, Leukocyten, Epithelien und alle Arten von Zylindern. Pat. ist fieberfrei. Wohlbefinden. *Blutbefund*: Erythrocyten 3,232.000; Leukocyten 13 600; Sahli 79. Differentialzählung: Polynucleäre Leukocyten 48%; Lymphocyten 40%; Eosinophile 9%; Mastzellen 1%; Übergangsformen 1%; Mononucleäre 1%. Andauern dieses Wohlbefindens durch 2 Jahre; im Jahre 1921 wegen der alten Beschwerden neuerliche Spitalsbehandlung; seither eine ständige Verschlechterung. Vor allem tritt der Hautausschlag immer stärker auf, besonders nach Fleischgenuß, die Harnausscheidung ist beträchtlich herabgesetzt.

Aufnahmestatus 30. X. 1922: Blasser, anämischer Pat. mit Dyspnöe und Ödem an den Beinen. Rumpf übersät mit blauroten, stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen Knötchen, ebensolche Efflorescenzen auch an Stirn und Wange. Haut der Extremitäten pigmentiert und atrophisch, jedoch frei von Efflorescenzen, Plantae und Palmae auffallend weiß. Exulcerierte, kronenstückgroße knotenartige Hautveränderungen an der Brust. Knoten an Oberarm und Nacken von ähnlicher Beschaffenheit, aber nicht exulceriert. Pflaumengroße Lymphdrüsen in der Maxillar- und Inguinalgegend. Über der rechten Lungenbasis Dämpfung und abgeschwächtes Atmen mit aufgehobenem Stimmfremitus.

Leber stark vergrößert, 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, Milz deutlich palpabel, reicht bis 3 Finger breit unter den Rippenbogen herab. Reflexe normal. Eiweiß positiv, Benzidin positiv, alle übrigen Proben negativ. Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, hyaline, grob- und feingranulierte Zylinder und Epithelien. Nähere Untersuchungen unmöglich, da der Pat. nach kaum 2tägigem Aufenthalt am 1. XI. ad exitum kam.

Klinische Diagnose: Leukämie, leukämische Metaplasie der Pleura und der Nieren. Exanthem?

Bei der am 2. XI. 1922 vorgenommenen *Obduktion* (Dr. *Feller*) fand sich der vorliegenden Bluterkrankung entsprechend ein *graurotes Knochenmark*, eine vergrößerte, 750 *g schwere Milz*, die von zahlreichen grauweißen Infiltraten durchsetzt war und einen vereiternden Milzinfarkt aufwies, ferner eine 2300 *g schwere vergrößerte Leber und eine Intumescenz sämtlicher Lymphdrüsen* mit Ausnahme der mesenterialen. Nebenbei bestand eine chronische, z. T. rezidivierende *verrucöse Endokarditis* an den Klappen der venösen Ostien und an den Aortenklappen mit geringgradiger Insuffizienz und mäßiger Dilatation des linken Ventrikels bei hochgradiger parenchymatöser Degeneration des Myokards.

In der Haut fanden sich multiple derbe, bis 3 cm im Durchmesser haltende *Infiltrate an verschiedenen Stellen.* Sie wurden zur histologischen Untersuchung excidiert und in Orthschem Gemisch konserviert: je ein Herd über der rechten Clavicula, der linken Schulterhöhe, hinter dem rechten Ohr, über der rechten Scapula. Außerdem wurden verarbeitet mehrere rundliche, leukodermähnliche Flecken an den Unterschenkeln und schließlich über das ganze Integument verstreute, reichliche, lichenähnliche Efflorescenzen, die nur die Haut der Palmae und Plantae freiließen. Es sei hier gleich erwähnt, daß diesen Knötchen perivasculäre, vorwiegend aus großen lymphocytoiden Elementen bestehende Infiltrate zugrunde lagen.

Histologie: In den von dem Knoten über der linken Schulterwölbung angefertigten mikroskopischen Schnitten — von einer Schilderung der gleich gebauten anderen Knoten wurde abgesehen — hebt sich schon für das freie Auge ein fast 3 *cm langes Infiltrat* ab, das — von den beiden Rändern allmählich an Mächtigkeit zunehmend — in der Mitte eine Dicke von 6—7 mm erreicht und teilweise die Lederhaut in sich schließt. *Mikroskopisch* findet sich oberflächlich eine aus 3—4 Zellreihen bestehende Epithellage mit dünner Hornschicht und unter dem Epithel nur an wenigen Stellen spärliches, ödematös aufgelockertes Bindegewebe als Rest des Papillarkörpers. Sonst grenzt allenthalben unmittelbar an das Stratum Malpighii ein vorwiegend aus großen, bei schwacher Vergrößerung wie *vakuolisierten Zellen* aufgebautes Gewebe an. Dasselbe wird von in weiten Abständen senkrecht gegen die Oberfläche aufsteigenden Gefäßen durchsetzt. Vom Epithel erstrecken sich vereinzelten Haarbälgen entsprechende Epithelzapfen in die Tiefe und sind auch in deren Nähe Züge glatter Muskelfasern (Arrectores pilorum) in dem fremdartigen Gewebe eingeschlossen. Letzteres erweist sich der Hauptmasse nach aus großen, oft unscharf konturierten, meist rundlichen, aber auch sonst unregelmäßig gestalteten Zellen bestehend, zwischen die einerseits kleinere spindelförmige, fibroblastenähnliche Zellen, wie auch andererseits sehr große, mit zahlreichen Kernen versehene *Riesenzellen* — letztere in besonders großer Anzahl — eingestreut sind. In einer jeden der größeren und großen Zellen finden sich *sehr zahlreiche rundliche, stark lichtbrechende Körperchen,* die meist von einem hellen Hof umgeben, wie in Vakuolen zu liegen scheinen. Meist ist der Gehalt der Zellen an solchen Gebilden ein so großer, daß vom eigentlichen Zellplasma kaum mehr etwas zu sehen ist und die Zellgrenzen verwaschen erscheinen. Bei der Färbung mit Hämalaun-Eosin nehmen die Einschlußkörperchen nur in unvollkommener Weise einen leichten Eosinton an, indem sie meist nur in den Randzonen tingiert erscheinen. Bei enger Blende werden sie aber sämtlich in hinlänglicher Deutlichkeit sichtbar, da sie sich durch ihr erhöhtes Lichtbrechungsvermögen von den umschließenden Plasmaresten abheben. Bei dieser Betrachtungsweise gelingt es aber nicht im Oberflächenepithel oder in den sich in die Tiefe erstreckenden Epithelzapfen ähnliche Gebilde nachzuweisen; und das auch dann

nicht, wenn, wie das zumeist der Fall ist, die mit den Einschlüssen beladenen Elemente des Granulationsgewebes unmittelbar an der untersten Zellreihe des Epithels liegen.

Dieses *eigenartige Granulationsgewebe* durchsetzt in der Mitte des Herdes das Corium, ragt in das subcutane Zellgewebe hinein und ist in den Randpartien zumeist von einer wechselnd breiten Zone, die aus Lymphocyten und Plasmazellen besteht, umschlossen. Kleinere, aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehende Infiltrate finden sich auch in einiger Entfernung, im Fettgewebe verstreut, und größere, im Granulationsherd selbst gelegene Gefäße sind öfter von einem Lymphocytenwall umgeben. Ein Versuch, die *Grambeständigkeit* der Einschlüsse zu prüfen,

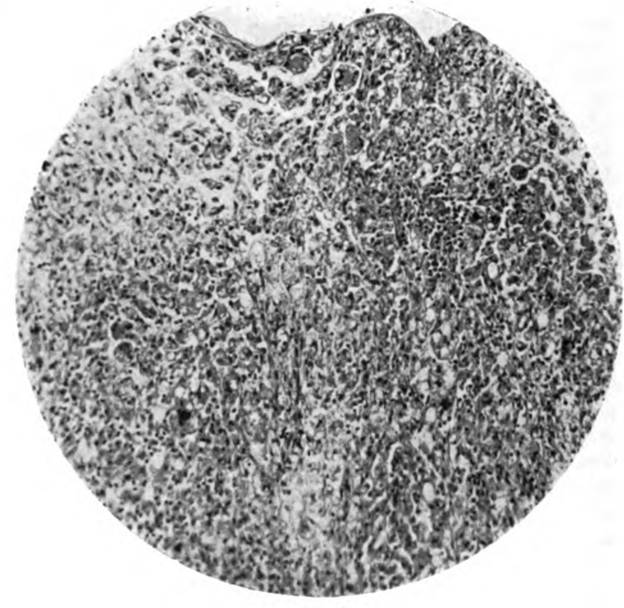


Abb. 1.

gelingt insofern, als nach vorsichtiger Differenzierung mit Anilin-Xylol (*Weigert*) die rundlichen Einschlußkörperchen meist in einem Teil ihrer Randpartien intensiv schwarzblau gefärbt erscheinen. Doch ist auch die Intensität der Färbung überhaupt eine verschiedene; einzelne Exemplare zeigen nur einen graublauen Ton, andere sind noch weniger tingiert, ferner finden sich auch solche mit einem schwarzblau gefärbten Kern oder mit an irgendeiner Stelle der Peripherie gelegenen tingiblen Punkten. So hat es wiederholt den Anschein, als ob diese Gebilde schüsselförmig wären, doch kann man sich an vielen Stellen davon überzeugen, daß nur schüsselförmige Anteile der Einschlüsse gefärbt sind, der das Gebilde zu einer Kugel ergänzende Rest jedoch ungefärbt geblieben ist. Zu gleichen bzw. ähnlichen Färbungsresultaten ge'angt man bei der Färbung mit Anilinfarbstoffen, insbesondere bei intensiver Anwendung von Pyronin-Methylgrün und bei der Färbung nach *Giemsa*. Nach solchen Behandlungen lassen sich die Einschlüsse auch schon bei schwacher Vergrößerung erkennen. Was die Reichhaltigkeit der Einschlüsse betrifft, so wäre hervorzuheben, daß dieselben in jeder Zelle des Granulationsgewebes — kleine Fibroblasten ausgenommen — sich in größerer Zahl finden

und in Riesenzellen wiederholt 30—50 Exemplare gezählt werden konnten, wobei noch zu beachten ist, daß in den 4—5 μ dicken Schnitten nur Teile der 20—30 μ im Durchmesser haltenden Riesenzellen durchmustert werden konnten. Die Einschlüsse liegen in den Zellen entweder von feingranuliertem Plasma umgeben, oder zu mehreren Exemplaren in verschieden großen, hellen Vakuolen.

Neben der Feststellung einer lymphatischen Leukämie ergab sich demnach als *wichtiger Nebenbefund* der Nachweis von ganz außerordentlich reichlichen, teilweise bei der Gram-Weigert-Färbung als blaue Gebilde darstellbaren Sproßpilzen, welche sich in der Cutis der untersuchten Tumo-

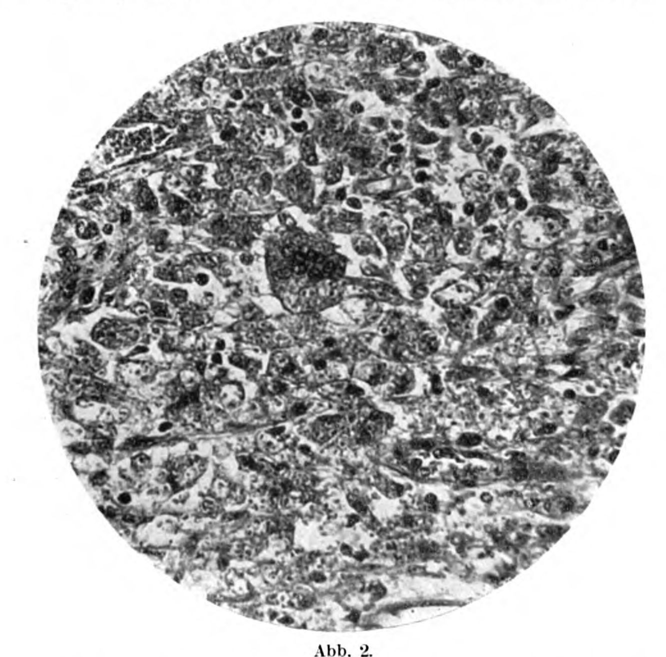


Abb. 2.

ren vor allem intracellulär, oft bis weit in die Tiefe des Gewebes hinein unschwer nachweisen lassen. Wenn naturgemäß auch eine Kultur dieser Erreger erwünscht wäre, so wurde eben die Diagnose erst so spät auf Grund des histologischen Bildes gestellt, daß frisches Material für Kulturzwecke nicht mehr zur Verfügung stand. Denn auf Grund der ersten, nach Schnellmethoden angefertigten histologischen Präparate wurde ganz besonders mit Rücksicht auf das mikroskopische Bild an eine Leishmaniose gedacht, eine Differentialdiagnose, die *da Rocha Lima* bei Besprechung von einschlägigen Tropenkrankheiten ganz besonders erwähnt.

Bei allen diesen Befunden von Sproßpilzen, besonders in exulcerierten Knoten, ergibt sich als wichtigste Frage, ob die gefundenen Erreger nur einen Zufallsbefund vorstellen, dieselben also *nur als Nosoparasiten* zu werten sind, *oder* ob ihnen eine *ätiologische Bedeutung zukommt.* Während

diese Frage gerade bei jenen in der dermatologischen Literatur[1]) nicht seltenen Fällen, welche unter dem Namen Blastomykose geführt werden, entweder überhaupt nicht entschieden werden kann oder mitunter sogar vieles dafür spricht, daß es sich nur um ätiologisch bedeutungslose Parasiten handelt, daher diese Fälle als nicht einwandfrei zu verwerten sind, kann dieses Bedenken in unserem Falle wohl fallen gelassen werden. Denn es fanden sich auch *vollständig geschlossene Knoten, die diese Erreger ungeheuer reichlich beherbergten*, wobei also ein sekundäres Eindringen derselben von außen von vornherein abgelehnt werden muß. Ganz besonders aber spricht die ganz außerordentliche Reichlichkeit der Pilzelemente für die ätiologische Bedeutung derselben beim Zustandekommen der Knoten, so daß also an dieser wohl kaum gerüttelt werden kann. Warum es aber zu solchen sekundären Infektionen in einzelnen Fällen überhaupt kommt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Jedoch verdient es in dieser Hinsicht auf den *Versè*schen Fall zu verweisen, bei dem nach der Meinung des Autors die konsumierende Tuberkulose das Haften der Hefe ermöglicht hat. Im vorliegenden Falle könnte der leukämischen Allgemeinerkrankung eine gleiche Rolle in bezug auf die Hefeinfektion zugekommen sein.

Eine weitere, wieder aus der dermatologischen Literatur übernommene Frage ist die, ob es sich bei diesen *Sproßpilzerkrankungen*, vor allem bei jenen, welche unter dem Namen Blastomykose laufen, um eine *wirkliche Erkrankung der Haut* im strengsten Sinne handelt, d. h. *die Epidermis primär befallen war*. Bei der Reichlichkeit der Erreger in der Cutis, aber auch in den tieferen Schichten, bei dem stellenweise vollständigen Erhaltensein des epithelialen Anteiles der Haut, bei dem Freisein der Epithelzellen von Hefezellen überhaupt würde unsere Beobachtung gegen die gerade von *Buschke* vertretene Ansicht sprechen. Damit würde aber eventuell die Frage, ob die Sproßpilzerkrankungen eine dermatologische Affektion im strengsten Wortsinne sei, neuerlich zur Diskussion gestellt.

Eine *engere Einteilung des Falles* auf Grund der gefundenen Erreger ist leider *nicht durchführbar*, weil eine Kultur desselben nicht vorliegt. Aus diesem Grunde ist es auch nicht möglich, zu der von *Sasakawa* und *Ota* vorgeschlagenen Trennung der Hefearten eine entscheidende Stellung zu nehmen, und ergibt sich daraus auch die Schwierigkeit einer Benennung der ganzen Affektion. Daher wurde auch ein Name gewählt, welcher einerseits den Nachweis ätiologisch bedeutsamer Hefen zur Voraussetzung hat, andererseits jedoch eine nähere Einteilung der letzteren nicht unbedingt erfordert. Die Bezeichnung „*pathogene Sproßpilzerkrankung*“ dürfte allen diesen Kriterien am besten entsprechen.

[1]) Literatur bei *Buschke* und *Rosenbaum*. Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrankh. **13**, 305. (Nach Fertigstellung erschienen.)

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien. – Vorstand: Prof. Dr. *G. Riehl.*)

Ein Beitrag zur Lokalisation der Soormycose in der Axilla.

Von
Dozent Dr. **Leo Kumer,**
Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Die Soormycose ergreift entweder in disseminierter Aussaat größere Hautpartien und dies geschieht, wenn besonders begünstigende Momente vorhanden sind (Wasserbettbehandlung, Umschläge, Säuglingskleidung) oder sie lokalisiert sich in Form einzelner Herde an den Kontakstellen der Haut (Anus, Genitale, Mamma, Interdigitalfalten) an welchen Stellen die feuchte Wärme die Ansiedlung der Pilze erleichtert. Von den Intertrigostellen blieb nur die Axilla übrig, an der ein Auftreten der Soormycose noch nicht bekannt war. In einer Arbeit aus jüngster Zeit erwähnt *Engelhardt*[1]) einen Fall von Lokalisation dieser Pilzerkrankung in der Axilla. Bereits im Sommer 1923 machten wir eine gleiche Beobachtung, mit deren Veröffentlichung aber gewartet wurde, um womöglich über mehrere gleiche Fälle berichten zu können. Bis heute gelang uns dies nicht und so soll diese erste Beobachtung hier Erwähnung finden.

35jährige Frau; immer gesund gewesen; jetzt bestehende Hauterscheinungen im Verlaufe von 14 Tagen allmählich entwickelt. Erkrankt ausschließlich linke Achselhöhle, hier an Kontaktstellen der Haut handtellergroßer, kreisrunder, scharf begrenzter Herd, etwas über die normale Umgebung vorragend. Plaque durch einen rosaroten Farbton ausgezeichnet, Hornschichte abgeschuppt, am Rande unterminierte, weißliche Schuppensäume. Oberfläche des Herdes zigarettenpapierähnlich gefältelt. Erkrankte Stelle näßt nicht, auch keine Krustenauflagerungen. Achselhaare erhalten und ohne Veränderung. In der Umgebung 3 kleine, in den oberflächlichsten Schichten liegende, schlaffe Pusteln. Mäßiger Juckreiz.

In den Schuppen spärliche Pilzfäden vom Typus des Soors. Kulturell auf Maltoseagar aus jeder ausgesäten Schuppe reichlich charakteristische Soorkolonien. Therapie?: Schälung mit Ung. sulfur. Wilkinsoni.

Als Beweis, daß die oben beschriebene Veränderung durch die im Krankheitsherde nachweisbaren Pilze entstanden ist, kann man alle

---

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **146**, 313 1924.

jene Gründe ins Feld führen, welche für die übrigen bisher bekannten Soormycosen gelten: Die Anwesenheit von Pilzfäden in den Schuppen, ein Vorkommnis, das bei Erkrankungen anderer Ätiologie (Ekzeme, Psoriasis usw.) nicht feststellbar ist.

Auch der Fall *Frey's*, bei dem im Anschluß an eine Salvarsandermatitis in mit Umschlägen behandelten mächtigen Krustenauflagerungen sich Soorfäden nachweisen ließen, ist nicht als Gegenbeweis anzuführen, denn der Soorpilz ist ja ein sehr häufig antreffbarer Saprophyt an normaler Haut und es ist begreiflich, daß er unter ihm so zusagenden Bedingungen, wie feuchte Wärme und eiweißhaltiger Nährboden auch rein sekundär zu Fadenformen auswachsen kann, ohne daß er mit dem primären Krankheitsprozeß etwas zu tun hätte.



Abb. 1.

Die Reichlichkeit der kulturell angegangenen Kolonien ist natürlich kein vollgültiger Beweis für die ätiologische Bedeutung der Pilze, immerhin ist dies auch ein Vorkommnis, welches sonst bei intertriginösen Prozessen nicht anzutreffen ist. Vor allem spricht das klinische Bild der Erkrankung, welches den übrigen Soormycosen außerordentlich ähnelt, für die Zugehörigkeit dieses Falles zur obigen Gruppe. Mäßige Entzündungserscheinungen, kein Nässen, das Vorhandensein einer fleischfarbenen Fläche, das Fehlen der Hornschicht über dem Herde, Abhebung derselben an den Randpartien, Aussaat frischer Efflorescenzen in der Umgebung der ursprünglichen Plaque, dies alles sind Symptome, die auch den anderen Soormycosen eigen sind. Die Einseitigkeit der Veränderungen, das fehlende Nässen, die scharfe Begrenzung des Herdes, macht schon das Vorliegen eines gewöhnlichen intertriginösen Prozesses wenig wahrscheinlich. Zu erwähnen wäre noch, daß die Patientin nicht an Diabetes litt.

Die experimentelle Erzeugung ähnlicher Veränderungen in der Axilla an Individuen mit gesunder Haut durch Einreibung von Kul-

turen gelang nicht. Die Infektiosität des Soorpilzes ist ja eine außerordentlich geringe, und es glückt nicht regelmäßig, auf experimentellem Wege einen der Soormycose analogen Prozeß zu erzeugen. Es ist ja dies eine Erscheinung, die wahrscheinlich auch auf die Eigenart des Erregers zurückzuführen sein dürfte, wie man dies bei der so häufigen Pityriasis versicolor immer wieder beobachten kann. Auch bei reichlich gegebener Gelegenheit von Ansteckung von Mensch zu Mensch (Ehegatten) wird fast nie eine Übertragung beobachtet und es ist auch bekannt, daß die experimentelle Übertragung der Pityriasis versicolor fast immer mißlingt. Trotz allem erwirbt sich die Soormycose in den verschiedensten Ländern immer mehr Anerkennung, und die Tatsache, daß in ein und demselben Krankheitsbilde hier wie dort in allen Fällen und im Gegensatz zu Dermatosen anderer Ätiologie sich Pilzfäden in den Schuppen nachweisen lassen und aus diesen sich Soor kultivieren läßt, ist nicht hinwegzuleugnen.

(Aus dem Staatl. serotherapeutischen Institut. — Vorstand: weil. Hofrat Professor Dr. *R. Paltauf*.)

Experimenteller Beitrag zu den Entstehungsbedingungen der tuberkulösen Allergie.

Von

D. Friedrich Fischl,

em. Assistent der Abteilung Hofr. Prof. Dr. *S. Ehrmann*.

(Eingegangen am 30. September 1924.)

Die Frage der Entstehungsbedingungen der tuberkulösen Allergie, der Zeit ihres Auftretens und der Wertung ihrer Beziehungen zur Immunität ist noch vielfach ungeklärt und daher kontrovers. Während die Mehrzahl der Forscher eine sichere Beziehung zwischen Allergie und Immunität annimmt (*Römer*, *Ranke*, *Beitzke* u. a.), besteht nach *Klinkerts* ein Zusammenhang zwischen allergischer Immunität und Anaphylaxie, und *Selter* steht in seiner jüngsten Arbeit auf dem Standpunkt, daß es ohne Tuberkuloseimmunität keine Tuberkulinempfindlichkeit gebe. Nach *Löwensteins* Untersuchungen kann der Grundsatz *Selters* in so schroffer Form keineswegs akzeptiert werden, denn während die Tuberkulinempfindlichkeit, gemessen an der absolut verläßlichen intracutanen Tuberkulinreaktion bei dem mit Tuberkulose infizierten Meerschweinchen, nach 16—18 Tagen auftritt, eine Zeit, nach der gewöhnlich auch die ersten spezifischen Veränderungen im Blute sich zeigen, ist eine relative Immunität (Durchseuchungsresistenz) erst nach 2—3 Monaten post infectionem nachzuweisen; die das Nichtangehen der Reinfektion verursachenden Antikörper treten also erst um diese Zeit auf.

Will man sich mit dem Problem: Tuberkuloseimmunität, Tuberkulinempfindlichkeit, tuberkulöse Allergie beschäftigen, so muß man — wie auch bei allen anderen das Thema Tuberkulose betreffenden Fragen — auf den Altmeister *Robert Koch* zurückgreifen,

dessen Versuche von den ersten Nachuntersuchern *Charrin*, *Baumgarten* und seinen Schülern bestätigt wurden. Es gelang ihnen nicht, Immunität tuberkulöser Meerschweinchen nachzuweisen, ja die Tiere gingen im Gegenteil in 6—20 Stunden ein. *Detre-Deutsch* beobachtete an der Reinfektionsstelle dieselben Erscheinungen wie *Robert Koch*, nämlich nach 6 Stunden heftige Entzündung, dann Ödembildung mit Nekrose, Schorfbildung und schließlich Abheilung. Nachdem *Kraus* und

Grosz in ihren Versuchen einen richtigen tuberkulösen Primäraffekt an der Haut hatten hervorrufen können, gelang es *P. Römer*, die Fehlresultate der früher erwähnten Autoren endgültig zu klären; er wies nach, daß große Mengen lebender oder toter Tuberkelbacillen tuberkulöse Tiere stets akut töten, während kleine, aber für gesunde Kontrolltiere noch infizierende Reinfektionsdosen nur in Form einer vorübergehenden Reaktion jene Umstimmung des Organismus anzeigen, die *Pirquet* später als Allergie bezeichnet hat und die sich eben als schnelle Eliminierung der der Primäraffektion ähnlichen oder gleichen toxischen Eiweißkörper (Tuberkulin, tote oder lebende Bacillen) äußert.

v. Pirquet versteht unter Allergie jene Umstimmung, die der tierische Körper nach Infektion mit einem organischen Gift erfährt. Der Allergiebegriff ist nun von verschiedenen Autoren ganz verschieden aufgefaßt worden. Immerhin hat sich die Nomenklatur trotz *Römers* ablehnendem Verhalten in der bakteriologischen und klinischen Literatur als in die Gruppe der Immunitätsreaktionen gehörig erhalten. So spricht *Ranke* von den anaphylaktischen Vorgängen als erster Art der Allergie, an die sich dann die zweite, sozusagen richtige Pirquetsche Allergie anschließt. Wenn auch *Beitzke* eine enge Beziehung zwischen Allergie und Immunität bei der Tuberkulose annimmt, so ist er doch der Ansicht, daß sie voneinander verschieden seien; die Tuberkulinempfindlichkeit hält er für eine andere Erscheinungsform der Allergie im Gegensatz zu *von Hayek*, der Allergie und Tuberkulinempfindlichkeit völlig identifiziert. *Selter* schlägt in seiner letzten Arbeit vor, den Ausdruck Allergie nicht für Tuberkulinempfindlichkeit zu verwenden; er hält es vielmehr im Sinne *von Pirquets* liegend, darunter die Immunitätserscheinungen bei chronischen Infektionen zu verstehen, bei welchen die Resistenz gegen Neuinfektionen eng an die Zelle gebunden ist und die zur Unempfindlichkeit gegen das lebende Virus und zur stärkeren Reizempfindlichkeit gegen die Gifte der Erreger oder andere Reizstoffe führt.

Diese weiteste Auffassung des Allergiebegriffs hat zweifellos viel Berechtigung, insbesondere, wenn man weiß, daß — wie oben ausgeführt — die meisten Autoren mit dem Worte „allergisch" bei Tuberkulösen den Sinn un- oder unterempfindlich für Reinfektion verbinden, während wohl auch zwischen spezifischer Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischem Tuberkuloseschutz ein gewisser Zusammenhang besteht, wie namhafte Autoren, wie *Hamburger*, *Römer*, *Wolff-Eisner* u. a., annehmen, aber immerhin, wie *Bessau* richtig bemerkt, die These Tuberkulinempfindlichkeit gleich Tuberkuloseschutz auf Schwierigkeiten stoßen muß. Dafür sprechen die früher bereits ebenfalls zitierten Einwendungen *Löwensteins*, nämlich der große Zeitintervall zwischen dem Auftreten der Intracutanreaktion und der Immunität bei tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen. Gegen diesen uns vielfach geläufigen Gedankengang Tuberkulinempfindlichkeit gleich Immunität sprechen auch die Befunde bei bovovaccinierten Rindern, die im ersten Jahre nur zu $1^1/_2$% (nach *Strelinger*) positiv reagierten, also zu einer Zeit, wo nach *von Behring* die Immunität den höchsten Grad erreicht. Ebenso ist ein Befund *Strelingers* zu werten, der (zitiert nach dem Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Kolle-Wassermann, Bd. V) unter 686 bovovaccinierten Rindern nur 66 = 9,6% positiv auf Tuberkulin reagierende fand, während die Immunisierung bei den jüngsten Tieren schon $2^1/_2$ Jahre zurücklag. Aus diesen Angaben geht zweifellos hervor, daß es eine Immunität ohne Überempfindlichkeit gibt, ja es scheint die Überempfindlichkeit erst wieder einzutreten, wenn die Immunität im Schwinden begriffen ist. Wir sehen also einerseits Überempfindlichkeit nach 16—18 Tagen, Immunität nach 2—3 Monaten, andererseits Immunität bei nur 1,5—9,6% Überempfindlichkeit, keineswegs also eine zeitliche und tatsächliche Koinzidenz dieser zwei Phänomene.

Bessau war wohl der erste, der sich experimentell näher mit dem Wesen der Tuberkulinempfindlichkeit beim Meerschweinchen beschäftigte. Er steht auf dem Standpunkt *Römers* und seiner Schule, daß die Tuberkuloseimmunität nicht auf Antikörperwirkung beruhe, da sie passiv nicht übertragen werden könne, ja nicht einmal intrauterin auf die Jungen übergehe. Auch die mit der Immunität im engen Zusammenhang stehende spezifische Tuberkulinüberempfindlichkeit folgt den angeführten Antikörpergesetzen nicht, wofür auch der Parabioseversuch *Römers* und *Köhlers* spricht, während die Serumüberempfindlichkeit ihnen untertan ist. *Bail* konnte experimentell nachweisen, daß das tuberkulöse Gewebe die Trägerin der lokalen und Allgemeinreaktion sei, indem es ihm gelang, bei Übertragung des spezifischen Gewebes auf gesunde Tiere diese zur spezifischen Reaktion zu bringen, wobei allerdings die Möglichkeit der Deutung dieser Erscheinung als Anaphylaxie (*Kraus*, *Löwenstein* und *Volk*) denkbar ist. Die Frage der Hervorrufung von Tuberkulinempfindlichkeit ohne Infektion ist zuerst von *Ungermann* beantwortet worden. Dieser Forscher injizierte abgetötete Tuberkelbacillen Meerschweinchen intravenös und konnte nach 15—48 Tagen bei einigen Tieren hochgradige allgemeine Überempfindlichkeit gegen subcutan oder intravenös appliziertes Alttuberkulin nachweisen, andere waren allerdings nicht allergisch. *Bessaus* Versuche gipfeln darin, daß es bei einem gewissen Prozentsatz seiner Versuchstiere gelang, nach einmaliger subcutaner, intraperitonealer oder interparenchymatöser Applikation von Tuberkelbacillen, die einer Erhitzung von 100° durch 1 oder von 65—80° durch 2 Stunden ausgesetzt worden waren, nach 2—3 Wochen bis 4 Monaten Tuberkulinüberempfindlichkeit auszulösen, also eine lokale Allergie zu setzen. Derselbe Autor glaubt, den Grund, warum es niemals gelungen ist, durch Tuberkulinvorbehandlung Überempfindlichkeit hervorzurufen, darin suchen zu müssen, daß das schnell resorbierbare Tuberkulin keine Möglichkeit habe, die Gewebszellen, mit denen es in Berührung kommt, spezifisch zu beeinflussen; allerdings sind seine Experimente, das Tuberkulin durch kolloidale Fällungsmittel (Eisenhydroxyd) schwer resorbierbar zu machen, mißglückt. Das Wesentliche an seinen Versuchen scheint mir, daß es ihm niemals gelungen ist, Allgemeinempfindlichkeit hervorzurufen. Die lokal überempfindlichen Tiere vertragen 2 ccm Tuberkulin subcutan ebenso gut wie gesunde. Nichtsdestoweniger sucht er, durch intracutane Infektion derartig vorbehandelter Tiere mit 0,1 mg lebenden Tuberkelbacillen Immunität zu erzeugen und sieht in der kurzen Lebensverlängerung ($1^3/_4$ bis $5^1/_4$ Monate gegen $1^1/_2$ bis $1^2/_3$ Monate der Kontrollen) bei 6 Versuchs- und 2 Kontrolltieren, sowie zwei Kavernenbefunden einen Beweis für weitere aussichtsreiche Immunisierungsversuche mit abgetöteten Bacillen, indem er die lokale Tuberkulinüberempfindlichkeit als Grundlage des spezifischen Tuberkuloseschutzes ansieht.

Boecker, der sich in letzter Zeit mit dem Gegenstande der Hervorrufung lokaler Tuberkulinüberempfindlichkeit beschäftigt, hat $^3/_4$ Stunden im Dampftopf erhitzte Bacillen 2—3 mal subcutan und intraperitoneal Meerschweinchen injiziert und nach 17—33 Tagen dauerhafte lokale Tuberkulinempfindlichkeit erzeugen können, ohne die Tiere zu schädigen. Er will nun versuchen, die percutane und conjunctivale Infektion durch derartige Vorbehandlung im Sinne eines relativen Schutzes zu beeinflussen, da bei intravenöser, intra- und subcutaner Infektion „ein Teil der natürlichen Schutzwälle von vornherein durchbrochen und von der Mitwirkung bei der Abwehr ausgeschaltet wird"; allerdings hat er schon bei der Fortführung seiner Versuche gefunden, daß diese durch abgetötete Bacillen gesetzten Depots einer Rückbildung unterliegen.

Die letzten Versuche, die *Boecker* mit *Nakajama* in der Art anstellte, daß er die Tuberkelbacillen 2—3 mal je $^3/_4$ Stunden oder noch länger im Dampftopf

erhitzte, ergeben eine weniger deutliche Überempfindlichkeit (Fehlen der hämorrhagischen Reaktionskokarden). Ebenfalls in dem Sinne, daß auch nicht aktions-propagationsfähige Tuberkelbacillen zu einer nachweisbaren Tuberkulinempfindlichkeit führen können, scheint *Zielers* Versuch zu sprechen, der lebende Bacillenemulsion in zuverlässig verschlossenen Collodiumsäckchen in die Bauchhöhle von Kaninchen einnähte und nach 13 Tagen bis $5^1/_2$ Wochen positive Tuberkulinreaktion nachweisen konnte. Hingegen sind *Lewandowskys*, eines unserer besten und zielbewußtesten Experimentatoren Versuche — wie auch *Selter* richtig bemerkt, — wohl kaum für die Lösung der zur Diskussion stehenden Frage zu verwerten; er infizierte gesunde Meerschweinchen auf der einen Rückenseite mit lebenden und injizierte die Tiere auf der anderen Rückenseite mit toten Bacillen und fand auch an der Injektionsstelle der toten Bacillen spezifisches Gewebe. Mit Recht kann gegen diesen Versuch der Einwand der Möglichkeit einer Beeinflussung der Impfstellen mit toten Bacillen durch gleichzeitig demselben Tier einverleibte lebende erhoben werden.

Während es *Bail* nachzuweisen gelang, daß durch intraperitoneale Injektion von Organbrei tuberkulöser Meerschweinchen auf gesunde Tiere die allgemeine Tuberkulinempfindlichkeit passiv übertragen werden kann, blieb es *C. H. H. Spronck* vorbehalten zu zeigen, daß eine passive Übertragung auch der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit möglich sei, indem er 2—3 ccm tuberkulösen Organbrei subcutan einem gesunden Meerschweinchen injizierte und nach 3—4 Tagen auf 20 mg Alttuberkulin in 0,1 NaCl Tuberkulinempfindlichkeit feststellen konnte (typische Kokardenbildung). Diese Übertragung ist nicht auf Infektion zu beziehen, wie man ja leicht einwenden könnte, da die Überempfindlichkeit zu schnell eintritt.

Wenn auch *Selter* nur den Tod des Versuchstieres nach intravenöser Tuberkulininjektion oder das Verhalten gegen Reinfektion als einen Beweis für bereits vorhandene Allergie ansieht, muß er doch gestehen, daß auch die intravenöse Injektion versagen kann, und wir können auf Grund unserer zahlreichen Versuche bestätigen, daß die seit Jahren bewährte intracutane Alttuberkulinreaktion 1 : 5 sich auch uns immer als Indicator für, wenn auch nur geringe Tuberkulose, sowie als feines Reagens für jene im Hautorgan ablaufende Reaktionsänderung erwiesen hat, die nach Einverleibung abgeschwächter oder toter Tuberkelbacillen im tierischen Organismus auftritt.

Bevor wir uns nun der Frage der Allergie bzw. der Tuberkulinempfindlichkeit und ihrer Bedeutung für die etwa mögliche Immunisierung zuwenden, scheint es mir wichtig zu sein, festzustellen, wann beim tuberkulösen Menschen und Tier zuerst eine positive Intracutanreaktion auftritt.

Eine diesbezügliche verläßliche Angabe beim Menschen findet sich in der Literatur nur bei *Unverricht*. Dieser sah bei einem Kinde, bei dem sich die tuberkulöse Infektion auf den Tag feststellen ließ, nach 45 Tagen eine positive Tuberkulinreaktion auftreten. Andere Untersucher, bei deren Patienten sich die Infektionszeit nicht wie bei *Unverricht* genau bestimmen ließ, sahen wie *Dittel* auf 1 mg Tuberkulin nach 19—23 Tagen, *Hamburger, Müllegger* im Verlaufe einiger Wochen, *Schloss* ebenfalls nach 4—5 Wochen Reaktionen auftreten. Viel genauer läßt sich das Einsetzen der Intracutanreaktion beim Tier verfolgen; so wissen wir nach *Löwensteins* Versuchen und zahlreichen Nachuntersuchungen, daß bei cutaner, subcutaner, intraperitonealer Tuberkelbacilleninfektion des Meerschweinchens diese nach 16—18 Tagen zum erstenmal zu beobachten ist.

Gelegentlich des seit $1^1/_2$ Jahren gepflogenen Studiums der Immunitätsverhältnisse beim tuberkulösen Meerschweinchen mit besonderer Berücksichtigung der Körperdecken wurde auch an einem großen Material die von *Lewandowsky* empfohlene intrakardiale Infektion wiederholt vorgenommen, und zwar wurden lebende, stark abgeschwächte, bis 3 Jahre alte und sicher tote Bacillen injiziert. Meine Versuchstechnik war etwas von der von diesem verdienstvollen Autor angegebenen verschieden.

Die Tiere wurden auf das allgemein gebräuchliche Meerschweinchenbrett am Kopf mittels der Klammer, an den Extremitäten mittels Spagat ohne jede Narkose zwecks Vermeidung einer Schockwirkung oder Lungenschädigung befestigt, das Haar nur in der Herzgegend ausgerupft und an der Stelle des deutlichsten Spitzenstoßes die Injektion in den linken Ventrikel vorgenommen. Die richtige Stelle ist an dem rhythmischen Ausstoßen des hellroten arteriellen Blutes erkennbar. Diese Art der Einverleibung lebender Bacillen hat den Zweck, möglichst schnell und sicher Tuberkelbacillensepsis zu setzen, ohne daß ein Primäraffekt im Herzen — der Blutstrom verschleppt sogleich die Bacillen — auftritt, während bei der Injektion in den rechten Ventrikel die meisten Bacillen in der Lunge stecken bleiben und dort den Primärkomplex hervorrufen. Bei der früher erwähnten sinistro-ventrikulären Infektion konnte *Löwenstein* bereits 24 Stunden später Bacillen in der Milz nachweisen und dies ist auch der erste Ort, wo die Bacillen, wie uns vielfache Obduktionen lehrten, Tuberkelknötchen erzeugen, während nach $3^1/_2$—7 Wochen (letzteres ist die längste Lebenszeit) intrakardial infizierter Meerschweinchen bereits eine generalisierte Lungen-Leber-Milz-Drüsen-Tuberkulose vorliegt.

Es war nun von Interesse, die Intracutanreaktion bei derartigen Tieren nach kurzen Intervallen vorzunehmen, ihr erstes Auftreten festzustellen und mit auf andere Weise infizierten Kontrolltieren zu vergleichen.

Versuch VI.

Infektionsmodus: 3. VII. 1922. 10 gesunde Tiere werden intrakardial infiziert. Die ersten 5 erhalten 6 mal in 2tägigen Intervallen intracutan Alttuberkulin 1 : 5, vom 2. Tag p. i. an, die anderen nicht (5., 7., 9., 11., 13., 15. VII.).

Allgemeinerscheinungen: 19. VII. 7, 8, 9, 10 Drüsen in inguine. 10. VIII. 6 Drüsen in inguine.

Hauterscheinungen: 19. VII. 1, 2 spärliche Tuberkulidbildungen, 4, 5 frei, 6 vereinzelt, 7, 8, 9 zahlreiche Tuberkulide. 23. VII. 1, 2, 7, 8, 9 Tuberkulide. 30. VII. 6 und 10 reichlich Tuberkulide.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 5., 7., 9., 11. VII. 0; 13., 15. VII. +.

Obduktionsbefund: 18. VII. 3 0. 21. VII. 4, 5 schwerste Lungen-Milz-Leber-Tuberkulose. 27. VII. 1 idem + Nierentuberkulose. 1. VIII. 10 idem. 6, 8, 9 idem. Auf der Haut zahlreiche Tuberkulide. 23. VIII. 6 idem.

Anmerkung: 23. VII. Tier 2, 7, 8 für Versuch VII weiter verwendet.

Versuch IV.

Infektionsmodus: 21. IV. 4 gesunde Tiere werden an einer Stelle der rasierten Bauchhaut intracutan mit Tuberkelbacillen infiziert.

Allgemeinerscheinungen: 8. VI. Alle Tiere zeigen Inguinaldrüsen und Axillardrüsen. 21. VII. 1 Inguinaldrüsen vereitert. 4. VIII. 3, 4 idem.

Hauterscheinungen: 3. V. Alle Tiere papulöse Efflorescenzen an der Infektionsstelle. 28. V. Erweichung der sich aus diesen Efflorescenzen entwickelten Knoten. 21. VII. 1 in der Nabelgegend scrophulodermähnliches Gewebe. 4. VIII. 3, 4 idem.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 9. V. Bei allen Tieren schwach aber deutlich positiv. 19. V. 1, 3, 4 Nekrose; 2 hämorrhagisch. 30. IV., 2. V. negativ.

Obduktionsbefund: 26. VI. 2 Lungen-Milz-Leber-Drüsentuberkulose. 10. VIII. 1 idem. 18. VIII. 3, 4 idem.

Die alle 2 Tage post infectionem vorgenommene Intracutanreaktion ergab, daß bei intrakardial infizierten Tieren schon in 10—11 Tagen eine Tuberkulinempfindlichkeit nachzuweisen ist, während intracutan infizierte Tiere diese erst am 17. bis 19. Tage aufweisen. Diese 2 Versuchstabellen sollen nur als Beispiel für Versuche dienen, die von Februar 1923 bis Juli 1924 an 130 Meerschweinchen bezüglich des Zeitunterschiedes im Auftreten der Allergie bei cutan, intracutan, peritoneal usw., sowie intrakardial infizierten Tieren vorgenommen wurden und stets zeigten, daß bei schneller fortschreitender Infektion (Exitus nach 3—7 Wochen) der intrakardial beschickten Versuchstiere das zeitlich frühere Auftreten der Intracutanreaktion zukommt, während die intracutan infizierten Meerschweinchen (Exitus nach 2—4 Monaten) fast doppelt so spät reagieren. Wir haben auch versucht, durch 2 Tage nach der intrakardialen Infektion einsetzende, alle 2 Tage vorgenommene und durch Wochen fortgesetzte intracutane Tuberkulinbehandlung den Tuberkuloseverlauf zu verlängern, doch zeigt Versuch VIII, daß weder mit Alt-, noch mit Neu-, noch mit Mischtuberkulin eine günstige Beeinflussung der Tuberkulosesepsis zu erreichen ist, ja im Gegenteil der Exitus früher (16 Tage bis höchstens 6 Wochen) eintritt.

Versuch VIII.

Infektionsmodus: 10. X. 1923. 28 gesunde Tiere werden intrakardial mit 2 Teilstrichen von Kultur Czerny (April 1923), 10 Ösen auf 10 ccm NaCl, davon 2 Teilstriche injiziert. An demselben Tage werden 7 von diesen (88, 19, 148, 160, 15, 154, 145) mit Alttuberkulin, 7 Tiere (113, 110, 164, 64, 151, 48, 190) mit Neutuberkulin, 7 Tiere (103, 37, 62, 14, 112, 91, 188) mit Alt-Neutuberkulin aa. 12., 15., 17., 19., 22. X. intracutan behandelt 7 Tiere (53, 193, 8, 198, 50, 152, 187) als Kontrollen unbehandelt gelassen.

Allgemeinerscheinungen: 24. X. Starke Gewichtsabnahme aller tuberkulinbehandelten Tiere, daher Unterbrechung der Behandlung.

Hauterscheinungen: 26. X. 152, 187 einzelne Knötchen (*K*). 29. X. 148 (*A*) zahlreiche Tuberkulide, 152 (*K*), 160, 19 (*A*) vereinzelte Tuberkulide. 31. X. 187, 198 (*K*) massenhaft Tuberkulide. 8. XI. 137, 152 zahlreiche Tuberkulide noch vorhanden.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 15. X. Mit Neutuberkulin und Mischtuberkulin behandelte Tiere positiv. 22. X. Alttuberkulintiere positiv. 20. X. Kontrolltiere deutlich positiv.

Obduktionsbefund: 26. X. 188, 62 (M.-T.). 28. X. 15 (A.). Überall mäßige Lungen-Milz-Leber-Drüsentuberkulose (verkäst). 31. X. 88, 154 (A.) schwere Lungen-Herz-Leber-Milz-Drüsentuberkulose. 3. XI. 103, 91 (A.), 113 (N.) schwerste

Tuberkulose. 5. XI. 148 (A)., 110 (N.) idem. 9. XI. 145 (A.), 153 (K.) dasselbe und Nierentuberkulose bei 145. 13. XI. 37, 14 (M.), 19 (A.), 48 (N.). 14. XI. 151 (N.). 15. XI. 152 (K.). 16. XI. 64 (N.), 19. XI. 160 (A.), 112 (M.). 20. XI. 164, 190 (N.). 23. XI. 8, 50, 193 (K.). 26. XI. 198 (K.). Alle diese Tiere zeigten schwerste Tuberkulose der inneren Organe, keines derselben bei der Obduktion mehr Tuberkulide.

Anmerkung: 8. XI. 137 und 152 mit Hauttuberkuliden in der Dermatol. Ges. demonstriert.

Daß das Alter der Kultur für das Auftreten der Intracutanreaktion bei intrakardial infizierten Tieren keine Rolle spielt, beweist Versuch V.

Versuch V.

Infektionsmodus: 6. VI. 1923. 1, 2, 3, 4, 5 intrakardial 2 Teilstriche einer Aufschwemmung von 5 Ösen der Kultur Czerny vom 23. IX. 1922 in 5 ccm NaCl, 6 Kontrolle, 7, 8 Teilstriche intrakardial.

Allgemeinerscheinungen: 18. VII. Keines der Tiere zeigt Inguinaldrüsenschwellung. 1. VIII. 5 Parese der hinteren Extremitäten. 14. II. 1924. 1, 2, 4 leben und sind in gutem Allgemeinzustand.

Hauterscheinungen: 20. VI. Keine Hauterscheinungen. 18. VII. idem.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 8. und 11. VI. negativ. 14. VI. 1 und 3 Spur positiv. 16. VI. Alle 5 Tiere deutlich positiv, zum Teil Nekrose. Tier 6 negativ. 23. VI. 1—5 positiv. 6. VIII. 1, 2, 3, 4, 6 negativ. 11. IX. 1, 2, 3, 4 positiv. 30. I. 1924. 1, 2, 4 negativ. 18. II. 1924 idem.

Obduktionsbefund: 6. VI. 7 Herzruptur, sehr große Nebennieren. 3. VIII. 5 geringe Lungen- und Milztuberkulose. 31. XII. 3 geringe Lungen-Milz-Darmtuberkulose. 2. I. 6 Obduktionsbefund 0. 23. III. 1924. 1, 4 keinerlei Zeichen von Tuberkulose. 5. IV. 2 keinerlei Zeichen von Tuberkulose, Todesursache Anämie post partum.

Anmerkung: 23. III. 1, 4 getötet. 5. IV. 2 Exitus.

Gleichzeitig aber lehrt er uns, daß nicht immer, wie die ursprünglichen Versuche *Lewandowskys* ergaben, diese Art der Infektion mit dem Auftreten von Hauttuberkuliden verbunden ist, sondern diese nur — Verhältnisse beim menschlichen Säugling — bei schwerer Tuberkelbacillensepsis auftreten und als deren auf die Haut projiziertes Signum mali ominis anzusehen sind, während bei der mitigierten Form, die sich auch im Schwanken, zeitweise Negativwerden der Reaktion, langem Leben (bis 6 Monate und länger) und geringem oder selbst fehlendem (Ausheilung?) Obduktionsbefund manifestiert, Tuberkulide völlig fehlen.

Wenden wir uns nun jenen im Organismus vor sich gegangenen Zustandsänderungen zu, die nach Einverleibung toter Bacillen eintreten und sich biologisch durch das Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit zu erkennen geben. Ob tote Tuberkelbacillen im tierischen Organismus spezifische Wirkungen entfalten können, ist noch nicht vollkommen entschieden.

Die meisten Autoren konnten die Bildung kleiner Knötchen in der Lunge, Leber, Milz beobachten (*Budden* und *Hodenpyl*, *Strauß* und *Gamaleia*, *Fokker*, *Masur* u. a.), wenn sie abgetötete Bazillen intravenös injizierten. *Karl Sternberg*,

der zwecks Nachprüfung der verschiedenen Feststellungen diese Versuche im großen Maßstabe und kritisch wieder aufnahm, stellt fest, daß tote Tuberkelbazillen im tierischen Körper im wesentlichen dieselben Veränderungen hervorrufen können, wie die lebenden, allerdings in etwas geringerem Grade, dichte Aufschwemmungen rufen typische Tuberkelknötchen hervor (Epitheloidzellen, Riesenzellen). Auch geringe Mengen von Bazillen bewirken Marasmus, der allerdings in verschieden langer Zeit zum Tode führt. Es ist nun besonders lehrreich, gerade bei mit toten Bazillen injizierten Tieren die Allergie bezw. Tuberkulinempfindlichkeit zu studieren. Während *Ungermann*, wie bereits erwähnt, als erster intravenös Meerschweinchen tote Bazillen einverleibte und nach 15—48 Tagen Allergie erhielt, konnte *Bessau* bei intraperitonealer, subcutaner und intraparenchymatöser Injektion nach zwei Wochen bis vier Monaten Tuberkulinempfindlichkeit nachweisen, *Boecker* und *Nakajama* bei gleichem Infektionsmodus nach 17—33 Tagen.

Uns schien es wichtig, auch hier die intrakardiale Methode der Injektion von Meerschweinchen anzuwenden, insbesondere da sie *Lewandowsky* nur in geringer Zahl und fast nur bei cutan infizierten Tieren vorgenommen hat und hierbei keine Untersuchungen über das Auftreten der Allergie anstellte. Wir verwendeten abgetötete und zerriebene oder in Chloroform seit Monaten konservierte Tuberkelbacillen (Versuch XII, XIII, XV).

Versuch XII.

Infektionsmodus: 7. I. 1923. 6 gesunde Meerschweinchen werden mit abgetöteten Tuberkelbacillen (0,1 geriebene auf 5 ccm NaCl) injiziert, und zwar 536 mit 1 Teilstrich, 28, 122 mit 2 Teilstrichen, 248 mit 3 Teilstrichen, 198 mit 4 Teilstrichen, 412 mit 6 Teilstrichen. 29. II. 122, 536 $^1/_{20}$ Öse lebender Tuberkelbacillen subcutan ($^1/_2$ ccm von 1 Öse auf 10 ccm NaCl) in den Oberschenkel injiziert.

Allgemeinerscheinungen: 7. I. 412 binnen 5 Minuten post inj. schwerste Klonismen des ganzen Körpers, ebenso aber geringeren Grades 248, 198, 28, sowie Paresen der hinteren Extremitäten. 15. IV. 122 Drüsen in inguine.

Hauterscheinungen: Keine.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 30. I. 122, 536 negativ. 15. II. 122, 536 positiv. 19. III. idem. 23. IV. 122 positiv.

Obduktionsbefund: 7. I. 412; 8. I. 248, 198; 9. I. 28. Alle 4 Tiere zeigten reines Blut in der Bauchhöhle, blutig seröse Flüssigkeit in der Pleura, keine Hämorrhagien oder Infarkte. 14. IV. 536 schwere Lungen-Leber-Drüsentuberkulose. 22. IV. 122 idem.

Versuch XIII.

Infektionsmodus: 8. II. 6 gesunde Meerschweinchen werden intrakardial mit 2 Teilstrichen einer Aufschwemmung von 1 g Chloroformbacillen in 5 ccm NaCl injiziert und zwar 127 3 Teilstriche, 71, 102, 97, 187, 123 (ins rechte Herz intravenös). 29. II. 127, 71, 97 subcutan $^1/_{20}$ Öse lebende Tuberkelbacillen in den Oberschenkel.

Allgemeinerscheinungen: 8. II. 102 Paresen der Extremitäten.

Hauterscheinungen: Keine.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 20. II. 127, 71, 97 schwach positiv. 19. III. 127, 91, 97 positiv.

Obduktionsbefund: 9. II. 102 negativ. 13. II. 123 schwere Perikarditis, serös-hämorrhagischer Erguß in dem Pleuraraum. 20. II. 187 Exitus während der intracutanen Injektion. Blutiger Erguß in den Herzbeutel, die Pleurahöhle und die Bauchhöhle. Herz fast blutleer. Milz über mehr als 3fach vergrößert. 5. IV. 127 schwere Milz-Lungen-Leber-Drüsentuberkulose. 11. IV. 97 idem. 14. IV. 71 idem.

Versuch XV.

Infektionsmodus: 8. II. 1924. 10 gesunde Tiere werden mit lebenden Bacillen (1 Öse der Kultur Wolf auf 5 ccm physiologischer NaCl) intracutan am Rücken rechts infiziert (250, 119, 223, 73, 148, 63, 126, 83, 258, 114). 17. III. Intracutane Reinfektion links, Rücken aller 9 Tiere mit Stamm Wolf. 17. V. Intrakardiale Reinfektion mit 2 Teilstrichen der Kultur Czerny vom 28. III. 1924 (1 Öse auf 5 ccm NaCl) bei folgenden Tieren 223, 119, 50, 73; Kontrollen 142, 227. Intrakardiale Reinfektion mit $1^1/_2$ Teilstrichen einer Aufschwemmung von 5 Ösen Chloroformbacillen auf 5 ccm NaCl: 126, 63, 83, 258. Kontrollen 65, 145.

Allgemeinerscheinungen: 3. III. Keine Drüsenschwellung. 24. V. 223 (520 g), 73 (480 g), 50 (600 g), 142 (420 g), 227 (520 g), 126 (400 g), 83 (530 g), 63 (400 g), 258 (400 g), 65 (500 g), 145 (450 g).

Hauterscheinungen: 19. V. Keine Rötung oder Abschilferung. 30. V. Keine Hauterscheinungen. 4. VI. 227 und 142 Tuberkulide; 73, 50 und 223 keine Tuberkulide; 126, 63, 83, 258, 65, 145 keine Hauterscheinungen.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 10. III. Alle Tiere bis auf 119 negativ. 28. IV. 119, 223, 73, 63, 126, 83 positiv. 28. V. 50, 73, 223 stark positiv; 227, 142 positiv; 258, 83, 63, 126 stark positiv; 145, 65 Spur positiv.

Obduktionsbefund: 21. III. 148 post puerperales Tier. 26. IV. 114 Exsudat im Perikard. Bakteriologisch: Friedländer-Bacillen positiv, Tuberkelbacillen negativ. Milz 2fach vergrößert. 18. V. 119 Perforation des Herzens, Blutkoagula, Konglomerattuberkulose der Milz, beiderseitige Drüsentuberkulose. 6. VI. 142 Exitus. Lungen-, Drüsen- geringe Lebertuberkulose, Milz 4fach vergrößert. 9. VI. 63 Exitus. Schwerste Lungen-Leber-Milz-Netz-Drüsen-Konglomerattuberkulose.

Durch diese Versuche konnten wir feststellen, daß auch die intrakardiale Injektion mit toten Bacillen ein früheres Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit zur Folge hat als die subcutane oder intraperitoneale Injektion, 10 Tage gegenüber 14 Tagen bis 4 Monaten. Allerdings ist die Reaktion bei mit lebenden Bacillen intrakardial zu gleicher Zeit Infizierten wesentlich stärker, während sie bei den mit toten Infizierten noch schwach ist. Also auch diese Experimente mit toten Bacillen weisen darauf hin, daß die „Umstimmung“ des Organismus nicht bei allen Infektionsmodis gleich ist, sondern bei Verwendung lebender oder toter Tuberkelbacillen, deren Einbringung direkt in den Kreislauf ohne Setzung eines Primäraffektes erfolgt, ein früheres Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit zur Folge hat. Ferner zeigen die Versuche XII und XIII, daß tote Bacillen wesentlich toxischer wirken als lebende, und daß bei Injektion von mehr als 2 Teilstrichen einer Aufschwemmung von 0,1 geriebener Bacillen in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung ins Herz und meist auch bei der intrakardialen Einverleibung von 2 Teilstrichen eine Aufschwemmung von 1 g Chloroformbacillen in 5 ccm

physiologischer Kochsalzlösung binnen 1—3 Tagen Exitus mit dem Obduktionsbefund hämorrhagisches Exsudat in der Pleura und Bauchhöhle eintritt.

Was geht nun aus allen diesen Versuchen bezüglich der tuberkulösen Allergie hervor? Sie stellt sich als ein unter dem Bilde der Tuberkelbacillen-Eiweiß-Anaphylaxie auftretender frustraner Schutzversuch gegen Reinfektion mit lebenden Bacillen oder das Einbringen seiner spezifischen Eiweißkörper resp. Reizstoffe dar.

Gegen die Annahme, daß dieser Versuch durch Einspritzung toter Tuberkelbacillen später gegen Infektion erfolgreich sei — eine Hoffnung der sich alle jene Forscher hingeben, die Tuberkulinempfindlichkeit gleich Immunität setzen —, eine Berechtigung hat, sprechen die subcutanen Infektionsversuche XII, XIII, nach intrakardialer Injektion toter Bacillen bei deutlich allergischer Reaktion (Tier 536, 127, 97). Die Tiere gehen alle 7—10 Wochen post infectionem an schwerster Milz-, Leber-, Lungen-, Drüsentuberkulose ein. Eine relative Immunität (Resistenzsteigerung) ist eben nur durch propagationsfähiges Virus von nicht zu großer Pathogenität erzielbar. Dafür spricht unser Versuch I, der eine glänzende Bestätigung der Versuche *Lewandowskys* gibt (Cutaninfektion, intrakardiale Reinfektion, Lebensdauer über 7 Monate).

Versuch I.

Infektionsmodus: 3. II. 1923. 5 gesunde Tiere werden scarificiert und mit 0,05 einer alten Tuberkelbacillenkultur am Rücken eingerieben. 7. V. Intrakardiale Reinfektion (2 Teilstriche 1 Öse der Kultur Czerny auf 5 ccm NaCl).

Allgemeinerscheinungen: 3. V. 3 in inguine Drüsen. 10. VIII. 4 Drüsen in inguine rechts, 5 in inguine links.

26. II. *Hauterscheinungen*: Zahlreiche papulopustulöse Tuberkulide (Bacillenbefund positiv). 28. V. Papulopustulöse Tuberkulide bei 1, 2, 3, 4. 2. VI. auch bei 6.

Tuberkulinreaktion, intracutan: 6. IV. Alle Tiere positiv. 8. V. 1, 2, 4 stark positiv, 3 schwach positiv, 5 nekrotisch. 8. VI. 1, 2, 4, 5 deutlich positiv, 3 (kachektisch) negativ. 3. VIII. 1, 2, 4, 5 positiv.

Obduktionsbefund: 14. VI. 3 geringe Leber-Milz-Lungen-Drüsentuberkulose. 17. IX. 2 geringe Milz-Lungen-Lebertuberkulose; 1 mittelschwere Lungentuberkulose, sehr große Milz; 4 Perikardtuberkulose, geringe Lungentuberkulose; 5 Perikarditis-Tbc., leichte Lungentuberkulose.

Anmerkung: 17. IX. Die Tiere wurden getötet. 12. IX. 1, 4 noch viele Tuberkulide an der Krupp. Starke Drüsen ininguine. 5 Hauterscheinungen frei, keine Drüsen.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich:

1. Die Intracutanreaktion hat sich im Tierversuch als zuverlässiger Indikator für die vorangegangene Infektion mit lebenden, aber auch für die Injektion toter Tuberkelbacillen erwiesen.

2. Sie tritt entsprechend der schnelleren Verschleppung des lebenden oder toten Virus bei intrakardialer Infektion (linker Ventrikel) früher auf als bei jedem anderen Infektionsmodus.

3. Bei intrakardialer Infektion mit mitigierten Formen treten keine Hauterscheinungen auf.

4. Tote Bacillen wirken bei intrakardialer Einverleibung wesentlich toxischer als lebende, rufen aber keine Tuberkulide auf der Haut hervor.

5. Tuberkulinempfindlichkeit bringt keine Immunität mit sich, sie ist nur eine Teilerscheinung der Allergie; letztere ist nicht mit Immunität zu verwechseln.

6. Eine Resistenzsteigerung bei der Tuberkulose ist nur bei milder Infektion mit propagationsfähigem Virus zu erwarten.

Literatur.

Bail, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **4**. 1910; **12**. 1912. — *Beitzke*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **56**, Heft 4. — *Bessau*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 29, S. 801. — *Boecker*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, Heft 1, S. 1. 1923. — *Boecker*, und *Nakajama*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **101**, Heft 1, S. 11. 1923. — *Hamburger-Müllegger*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 2. — *v. Hayek*, Das Tuberkuloseproblem. 3. u. 4. Aufl. Berlin 1923. — *Klinkert*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 680. — *Löwenstein*, Vorlesungen über Tuberkulose. 1920. — *Pirquet*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**. — *Römer* und *Köhler*, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 13. — *Selter*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 15. — *Schloss*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1917. — *Spronck*, Med. Klinik 1923, Nr. 32, S. 1112. — *Sternberg, K.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1902, Nr. 13, S. 753. — *Ungermann*, Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt **41**. 1915. — *Unverricht*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 43. — *Zieler*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1902.

(Aus der Dermatologischen Klinik in Zürich. — Direktor: Professor Dr. *Bloch*.)

Versuche einer chemischen Charakterisierung und Reindarstellung des Trichophytins (des aktiven, antigenen Prinzips pathogener Hautpilze).

Von

Br. Bloch, A. Labouchère und Fr. Schaaf.

(Eingegangen am 4. November 1924.)

Als der eine von uns vor 15 Jahren mit dem Studium der biologischen Wechselwirkungen zwischen pathogenen Hautpilzen und dem von ihnen infizierten Organismus begann, war dabei ganz wesentlich der Gedanke wegleitend, daß die Resultate dieser Untersuchung über das enge Gebiet der Dermatomykosen hinaus allgemeinere Bedeutung beanspruchen dürften, und daß wir in dem Studium der Dermatomykosen ein relativ sehr leicht zugängliches bequemes, und im Gegensatz zur Tuberkulose und Syphilis, auch beim Menschen experimentell angreifbares Forschungsgebiet vor uns haben. Die seither aus den verschiedensten Instituten, vor allem auch aus der Jadassohnschen Schule erfolgten sehr zahlreichen Publikationen haben die Richtigkeit dieser Voraussetzung dargetan. Wir können sagen, daß wir tatsächlich in der Erkenntnis der Biologie der mannigfachsten chronischen Infektionen dank diesen Untersuchungen wesentlich weiter gekommen sind.

Es lag von allem Anfang an nahe, die günstigen Verhältnisse, die sich bei den Mykosen darboten, noch auf ein weiteres Gebiet, das prinzipiell von ebenso großer Wichtigkeit ist, auszudehnen. Es betrifft dies das Problem des Wesens und der Eigenschaften des aktiven, in den Erregern enthaltenen und von ihnen produzierten spezifisch-antigenen Stoffes: des *Trichophytins*. Die Aufgabe, die sich hier stellt, ist rein chemischer Natur. Die prinzipielle und weittragende Bedeutung ihrer Lösung braucht nicht hervorgehoben zu werden; tasten wir doch bis heute über die Art und Eigenschaften aller derartiger Produkte, des Trichophytins, des Tuberkulins, des Luetins usw. noch ebensosehr im Dunkeln, wie, trotz allen Bemühungen der Chemiker, über das eigentliche Wesen der Fermente, Hormone, Toxine, Vitamine usw. Es ist zweifellos, daß die chemische Aufklärung eines dieser Stoffe einen großen Fortschritt in der Erkenntnis wichtigster biologischer Vorgänge bedeuten würde

und daß daher, wo sich irgendwie die günstige Gelegenheit dazu bietet, alles daran gesetzt werden muß, dieses Ziel womöglich zu erreichen.

Wie sich schon bei unseren ersten Versuchen ergeben hat und als Resultat der folgenden Darstellungen gleich vorweggenommen werden soll, liegen nun tatsächlich die Verhältnisse, wenigstens in einer Richtung, bei dem von uns untersuchten Antigen, dem Trichophytin, ausnahmsweise günstig. Man hat sich angewöhnt, alle die erwähnten biologisch wichtigen Stoffe als äußerst labile Körper zu betrachten. Diese Voraussetzung trifft nun für das Trichophytin und für die in die gleiche Klasse gehörigen Antigene (Tuberkulin usw.) keineswegs zu. Wir haben in dem Trichophytin keinen sehr labilen, fermentartigen Körper vor uns, der schon durch geringe chemische oder physikalische Eingriffe zerstört wird und dadurch der Isolierung und Analyse durch die üblichen chemischen und physikalischen Methoden fast unüberwindbare Schwierigkeiten darbietet. Vielmehr erträgt das Trichophytin relativ energische Eingriffe, wie Trocknen, Erhitzen, Dialyse, Fällung usw. sehr gut, ohne an Wirksamkeit wesentlich einzubüßen.

Dagegen besteht bei der Erforschung des Trichophytins eine andere große Schwierigkeit. Das Trichophytin kann, ebensowenig wie ein Ferment, ein Hormon oder ein primäres Toxin durch chemische und physikalische Daten charakterisiert werden. Vielmehr beruht seine Erkennung nur auf seiner eigentümlichen biologischen Wirkung. Es ist lediglich dadurch charakterisiert und erkennbar, daß es, wenn einem vorbehandelten Menschen oder Tier intra- oder subcutan injiziert eine örtliche oder allgemeine Reaktion auszulösen vermag. Unter Vorbehandlung verstehen wir hier bekanntlich, daß das betreffende Versuchsobjekt an einer tiefen entzündlichen Trichophytie leidet oder eine solche überstanden hat. Der als Testobjekt dienende Organismus muß also durch dieselben Pilze, aus welchen das wirksame Antigen, das Trichophytin, hergestellt wird, infiziert worden sein; dadurch wird er allergisch, d. h. er reagiert auf das Pilzprodukt, und zwar in ganz spezifischer Weise nur auf dieses, mit einer entzündlichen Reaktion. Als Testobjekte bei allen solchen Versuchen lassen sich also nur trichophytiekranke Menschen oder Tiere verwenden, und es liegt auf der Hand, daß das für die Erforschung eine außerordentliche Erschwerung bedeutet. Die Schwierigkeit wird aber dadurch enorm vergrößert, daß die Reaktion bei Tieren, z. B. bei trichophytiekranken Meerschweinchen, zu wenig intensiv und zu variabel ist, so daß, wenigstens für feine Differenzen, praktisch nur der kranke Mensch in Betracht kommt.

Die Prüfung irgendeiner Substanz auf ihren Gehalt an aktivem Trichophytin sowie der Vergleich verschiedener, bei der Analyse und Isolierung erhaltener Substanzen kann also nur so vorgenommen werden, daß Lösungen gleicher Konzentration (in der Regel 1 proz.) in minimalen

Quantitäten (ca. 0,05 ccm) nach der bekannten Methode von *Mantoux* in die Haut kranker, resp. durch die überstandene Krankheit überempfindlich gewordener Menschen eingespritzt und die entzündliche Wirkung an Ort und Stelle (Papel und Erythem) nach einem bestimmten Zeitraum beobachtet und gemessen werden. Bei allen unseren Untersuchungen waren wir auf dieses Testobjekt angewiesen, d. h. wir haben sie nur an trichophytiekranken Menschen, die zufällig die Klinik aufsuchten, vorgenommen und nicht etwa, wie bei den Fermenten, die Wirkung im Reagensglas studieren können.

Diese biologische Wirkung ist das einzige Kriterium, das uns bei Versuchen der Isolierung und Analyse solcher antigener Körper leiten kann. Wenn wir daher in den folgenden Darstellungen von positiver oder negativer Reaktion reden, so ist das immer so zu verstehen, daß die betreffende Lösung mehreren Versuchspersonen, bei welchen wir uns von dem Vorhandensein einer solchen Trichophytinallergie vorher überzeugt hatten, intradermal injiziert wurde. Zugleich wurde als unumgängliche Kontrolle die gleiche Lösung stets bei mehreren normalen Personen, die auf Trichophytin nicht ansprachen, injiziert.

I. Darstellung des Trockentrichophytins.

Als Trichophytin wird für diagnostische und therapeutische Zwecke in der Klinik in der Regel Filtrat und Preßsaft alter auf Maltosebouillon Sabouraud (1000 ccm H_2O, 10 g Pepton, 40 g Maltose) gewachsener Kulturen von Achorion Quinckeanum verwendet. Zur chemischen Untersuchung eignet sich ein solches „Rohtrichophytin" nicht, da es zu stark verdünnt ist und alle möglichen störenden Beimengungen enthält. Nach vielen Versuchen gelang es, ein relativ reines hochkonzentriertes und unbegrenzt haltbares Präparat zu gewinnen, das wir als „Trockentrichophytin" bezeichnen.

Seine Herstellung, die auf der vollständigen Fällbarkeit des wirksamen Prinzips durch Methylalkohol beruht, geschieht folgendermaßen:

Ca. 4—6 Monate alte, auf Maltosebouillon im Erlenmeyerkolben ($^1/_2$ l Flüssigkeit in einem 3 l-Kolben) üppig gewachsene Kulturen werden in einem Teil der Nährflüssigkeit energisch mit steriler Kieselgur verrieben, unter mehrmaligem Gefrieren und Wiederauftauen in CO_2-Schnee, und dann zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird abgehoben, der Rückstand mit sterilem Wasser aufgeschwemmt und nochmals zentrifugiert. Flüssigkeit, Waschwasser mit dem Rest der Bouillon vereinigt und alles durch Chamberlandkerzen filtriert.

Das Filtrat wird im Vakuum bei 50—60° zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Wasser (5% des ursprünglichen Volumens) in 3 Malen aus dem Kolben gewaschen und diese Lösung hierauf unter starkem Umrühren in absolutem Methylalkohol (Menge = 40% des Originalvolumens) gegossen. Der schmierige Niederschlag, der dabei entsteht, wird mit dem Methylalkohol durchgearbeitet und absitzen gelassen, dann der Alkohol abgegossen. Der Rückstand mit frischem, $12^1/_2$% des Ausgangsmaterials entsprechendem Methylalkohol

durchgearbeitet, das dadurch entstehende, schokoladebraune, sandige Pulver auf der Nutsche abgesaugt, mit Methylalkohol gewaschen und im Exsiccator über H_2SO_4 getrocknet.

II. Eigenschaften und Reaktionen des Trockentrichophytins.

Das Trockentrichophytin ist ein in Wasser spielend löslicher Körper. Die Lösung ist klar, braun und reagiert neutral. Im Gegensatz zu den Fermenten, Toxinen, Vitaminen und ähnlichen biologisch wichtigen Stoffen liegt in dem Trockentrichophytin ein sehr *beständiger* Körper vor. In getrocknetem pulverisiertem Zustand kann er im Exsiccator jahrelang aufbewahrt bleiben, ohne an Wirksamkeit einzubüßen. Das ist natürlich eine für den praktischen Gebrauch wie für die wissenschaftliche Untersuchung gleich wertvolle Eigenschaft. Sie ermöglicht z. B. relativ große Mengen eines einheitlichen Produktes herzustellen und zu prüfen. Für vergleichend biologische Untersuchungen ist das sehr angenehm. Auch gegen *Hitze* ist das trockene Präparat sehr beständig, indem die Wirkung nach 8stündigem Erhitzen auf 100° in einem zugeschmolzenen Röhrchen gleich bleibt, während die 1 promill. Lösung unter den gleichen Bedingungen nur eine geringe Abschwächung erfährt. Dagegen wird sie durch 25 proz. H_2SO_4 auf dem erhitzten Wasserbad, wie zu erwarten, vollständig zerstört.

Das Trockentrichophytin gibt weder die Biuret- noch die Millonsche-, noch die Paulysche- oder Adamkiewiczsche-Reaktion. Bei der Kochprobe sowie bei Zusatz von Essigsäure-Ferrocyankali oder Esbachs Reagens tritt nur eine sehr schwache Trübung ein, Phosphorwolframsäure, Platinchlorid, Pikrinsäure erzeugen keine Fällungen, wohl aber Bleiacetat. Negativ verlaufen auch die Reaktionen mit Alkaloidreagenzien. Alle diese Reaktionen weisen darauf hin, daß das Pepton des Nährbodens durch die Pilze bei ihrem Wachstum aufgebraucht worden ist. Das Präparat ist S-frei, enthält hingegen Phosphor, Stickstoff und ca. 5,1% Asche. Der Stickstoffgehalt beträgt ca. 6,75%; 1,31% fallen auf Amino-N. *Mit Jod gibt das Trockentrichophytin eine deutliche Blaufärbung*, es reduziert $CuSO_4$ nicht und ist linksdrehend.

Einwirkung von *Reduktion* und *Oxydation*:

2 ccm 1% Trockentrichophytin werden im Reagensglas mit *aktiviertem Aluminium* 20 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Nach der Filtration ist die Lösung unverändert wirksam.

2 ccm 1% Trockentrichophytin werden im Reagensglas mit 2 ccm 3 proz. H_2O_2 versetzt, 1 Stunde bei gewöhnlicher Temperatur, 3 Stunden im Brutschrank und nochmals 15 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, das Produkt bei 40—50° vollständig zum Trocknen gebracht und hierauf in 2 ccm Wasser gelöst. Reaktion unverändert.

Ebenso wurde durch *Schwefelwasserstoff* (während 1/2 Stunde eingeleitet) oder durch Bestrahlung mit *ultraviolettem Licht* (5 proz. Tr.-Lösung in 3 mm hoher Schicht wird während 3 × 4 Stunden im Abstand

von 20 cm den Strahlen einer Kromayerschen Quarzlampe ausgesetzt) die Wirksamkeit nicht merklich herabgesetzt.

Aus den bisherigen Angaben geht zunächst hervor, daß unser Trockentrichophytinen keinen eiweißartigen Körper, sondern einen sehr resistenten, gegen Hitze, Oxydation und Reduktion sehr beständigen Stoff, resp. Stoffgemenge darstellt. Es enthält reichlich N, der nur zu einem kleineren Teil als Amino-N auftritt und neben diesem N-haltigen Bestandteil ein *wasserlösliches Polysaccharid*, das eine gewisse Verwandtschaft zur löslichen Stärke und vielleicht zu dem von *Karrer* untersuchten Lichenin (Reservecellulose) zeigt. Ob dieses Kohlenhydrat nur als Begleitstoff oder Ballast der wirksamen Reinsubstanz aufzufassen ist oder ob es einen integrierenden Bestandteil derselben bildet, bleibt zunächst ganz unentschieden. *Immerhin ist auffallend, daß bei allen Fällungen, sowohl in den beschriebenen mit Methylalkohol als den noch weiterhin zu erwähnenden, biologische Wirkung und Gehalt an Methylalkohol-fällbarem Körper (also Polysaccharid) parallel gehen.*

III. Reinigungsversuche.

Es wurde nun durch verschiedene Methoden versucht, das im vorhergehenden beschriebene Produkt weiter zu reinigen. Sie führten alle, wie gleich vorausgeschickt werden soll, nicht zum gewünschten Ziele, und sollen daher hier nur kurze Erwähnung finden.

Extraktionen: Es wurden sämtliche gebräuchliche organischen Lösungsmittel angewandt. Das Tr. erwies sich nur löslich in Glycerin (in ganz wasserfreiem in der Kälte nur z. T.) und Glykol, doch gelang es dadurch nicht, das Polysaccharid von der N-haltigen wirksamen Substanz zu trennen. In allen anderen Lösungsmitteln war das Tr. entweder nur spurweise (in Phenol und Nitrobenzol) oder gar nicht löslich (Benzol, Äther, Alkohol, Pyridin, Anilin, Pinen, Tetralin, Benzaldehyd, Essigsäure usw.).

Fällungen. 1. *Mit Blei*: 10proz. Tr.-Lösung wurde mit Bleiessig gefällt, das Blei sowohl im Niederschlag als im Filtrat durch H_2S entfernt und sehr gut ausgewaschen und in den konzentrierten Filtraten das Tr. durch Methylalkohol gefällt. In Pb-Niederschlag konnte nur wenig wirksame Substanz wieder erhalten werden, etwas reichlicher (ca. $^1/_6$) im Pb-Filtrat, doch führten wiederholte Fällungen und Zerlegungen nicht zum Ziele, da immer nur dieselbe N- und kohlenhydrathaltige Substanz erhalten werden konnte. In einem anderen Versuche mit Fällung durch Bleiacetat war der Niederschlag wirksamer als das Filtrat. Obschon es bisher nicht möglich war, eine spezifische Fällung (Trennung des wirksamen Prinzips vom Kohlenhydrat zu erzielen) sollten diese Versuche doch fortgesetzt werden.

2. *Mit Barytwasser*: Weder der Niederschlag noch das Filtrat (beide durch H_2SO_4 von Baryt befreit) sind wirksam.

3. *Mit Tannin*: Niederschlag und Filtrat nach Entfernung des Tannins unwirksam.

4. *Mit Ammonsulfat*: 0,1 g Tr. (Nr. 45) wird in 1 ccm dest. H_2O gelöst, die klare braune Lösung mit 0,38 g $(NH_4)_2SO_4$ behandelt (Halbsättigung), zentrifugiert, abgegossen und die Lösung nochmals mit 0,38 g $(NH_4)_2SO_4$ versetzt (Ganzsättigung) und wieder zentrifugiert. Die beiden Niederschläge werden 4 mal mit halb- resp. ganzgesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen und dann in sterilem Wasser zu 1°/₀₀ gelöst. Mit halbgesättigter $(NH_4)_2SO_4$-Lösung wurde 0,01 g eines hellgrauen Niederschlags, mit ganzgesättigter 0,02 g erhalten. Der nicht fällbare Teil wurde auf 70 ccm verdünnt. Die intradermale Prüfung ergab:

Ursprüngliches Trockentrichophytin	1 prom.	Reaktion	+	(Erythem 2,5 cm Durchmesser).
Nd. $^1/_2$ gesättigt	1 prom.	„	—	
Nd. gesättigt	1 prom.	„	+	(3,5 cm Durchm.)
Nicht fällbarer Teil	1 prom.	„	+	(1,5 cm Durchm.)
Kontrolle mit $(NH_4)_2SO_4$	1,1 prom.	„	—	—

Es war also nur bei Ganzsättigung ein Teil der wirksamen Substanz ausgefallen.

5. *Mit kolloidalem $Fe(OH)_3$*: Die Fällung geschah in 0,1 g Tr. mit 25 ccm Ferr. oxyd. dialys. unter Zusatz von 20 ccm einer Phosphatpuffermischung 1 : 9. Der $Fe(OH)_3$-Niederschlag wird mit der berechneten Menge konz. HCl (41 ccm) gelöst, hierauf mit 60 ccm Rhodanammonium (NH_4CNS) versetzt und durch wiederholtes Ausäthern das Rhodaneisen entfernt (wobei ein weißer, später gelber Niederschlag entsteht). Die Prüfung ergab, daß sich die Hauptmenge des Tr. im Fe-Niederschlag befand.

6. *Mit $CuSO_4$*: wirksame Substanz im Niederschlag.

7. *Fraktionierte Fällung mit Methylalkohol*: Eine wässerige Tr.-Lösung wird mit steigenden Mengen von Methylalkohol (50, 60, 70, 80, 90%) versetzt, der jeweils entstehende Niederschlag in H_2O gelöst und geprüft. Sämtliche Lösungen erwiesen sich als wirksam, eine Reinigung oder Konzentration in einer Fraktion ist daher nicht möglich.

IV. Dialyse.

Eine 10 proz. Tr.-Lösung wird unter Chloroformzusatz der Gleitdialyse unterworfen. In periodischen Zeitabständen wird das Dialysat abgetrennt, der Dialysierraum mit H_2O gewaschen und neues Wasser vorgelegt. Die einzelnen Dialysierfraktionen werden im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt und mit der 10 fachen Menge Methylalkohol versetzt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Methyl-

alkohol gewaschen, im Exsiccator getrocknet, zu 1% in H_2O gelöst und geprüft. Über das Ergebnis gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Fraktion	Zeit	Gewicht g	Farbe der 1 proz. Lösung	N.-Gehalt %	Wirkung
1.	nach . . . . 24 Stunden	0,428	hellbraun	7,08	++
2.	nach weiteren 24 „	0,303	„	—	++
3.	„ „ 24 „	0,239	etwas dunkler	—	++
4.	„ „ 48 „	0,1066	weitere Farbvertiefung	—	++
5.	„ „ 48 „	0,1650	„	—	++
6.	„ „ 96 „	0,2090	„	8,67	++
7.	„ „ 19 „	0,1130	undurchsichtig fast schwarz	—	++
8.	„ „ 48 „	0,1470	„	—	++
9.	„ „ 374 „	0,611	„	—	++
10.	Undialysiert. Rest	0,5		4,37	+
		2,8216			

In einem weiteren Versuche wurde eine 1 proz. Tr.-Lösung während 6 Wochen unter täglicher Erneuerung des Wassers dialysiert, bis der Rückstand fast verschwunden war. Die Prüfung des 8tägigen sowie des Gesamtdialysates ergab (auf gleiche Konzentration gebracht) dieselbe Wirksamkeit wie die des Ausgangsmaterials. Die Stärkereaktion des Dialysates war positiv.

Als wichtigstes Resultat dieser Versuche ergibt sich:

Das wirksame Prinzip des Trichophytins ist dialysabel, kann also nicht sehr hochmolekular sein. Mit der wirksamen Substanz passiert zugleich der stärkeähnliche Körper die Membran. Die Dialyse verläuft nicht gleichmäßig, indem der N-Gehalt des Dialysates erhebliche Schwankungen zeigt. Eine Trennung von aktiver Substanz und event. Beimengungen durch fraktionierte Dialyse gelingt nicht.

V. Versuche einer Entfernung des stärkeähnlichen Körpers unter Erhaltung des aktiven Prinzips.

In den bisherigen Versuchen war es nicht möglich gewesen, das supponierte, mutmaßlich N-haltige aktive Prinzip von der Stärkeartigen Beimengung durch Fällung oder Extraktion zu trennen. Es wurde nun versucht, wenn möglich, das Polysaccharid unter Schonung des eigentlichen Tr. auf irgendeine Weise abzubauen, um dieses in reiner Form zu gewinnen.

A. *Abbauversuche mit Diastase*: Eine 1 proz. Tr.-Lösung wird mit $^1/_5$ des Volumens aktiven Speichels resp. in einem 2. Versuch mit der entsprechenden Menge Macerationssaft von Malzdiastase im Thermostat bei 37° stehen gelassen. Die Fermente, die sich beim Kontrollversuch mit Stärke als aktiv erwiesen hatten, vermochten nicht das Tricho-

phytinpolysaccharid abzubauen. Die Jodreaktion war noch nach 16 Stunden positiv. Es ist aber klar, daß diese Versuche, evt.. mit anderen Polysaccharide hydrolisierenden Fermenten (z. B. Lichenase), wiederholt werden müssen.

B. *Abbauversuch mit Pilzferment*: Es wurde dabei von der Hypothese ausgegangen, daß sich vielleicht in den lebenden Pilzen selber ein Ferment bilde, das befähigt sei, das von den Pilzen synthetisierte und offenbar als Reservenährstoff dienende Polysaccharid abzubauen. Als Fermentlösung wurde ein Preßsaft von 4 Wochen alten Achorionkulturen (gewonnen durch Zerreiben mit Kieselgur unter Gefrieren und Wiederauftauen und Zusatz von physiologischer NaCl-Lösung) angewendet. Dieser Macerationssaft wurde einer 1 proz. Tr.-Lösung, welche mit Phosphatpuffer auf Ph = 5,2 eingestellt war, zugesetzt. Die Jodstärkereaktion zeigte noch nach 87 Stunden (bei 37°) keine Abnahme. Es war also kein Abbau eingetreten.

Es wurden daher in einem weiteren Versuch lebende Pilze auf eine 2 proz. Lösung von Trockentrichophytin in Wasser (ohne weitere Zusätze) geimpft. In dieser Lösung wuchsen die Pilze, wenn auch lange nicht so üppig als in der gewöhnlichen Maltosebouillon. Nach 2 Monaten wurde von den gewachsenen Pilzen abfiltriert, das Filtrat eingeengt und wie gewohnt mit der 10fachen Menge CH_3OH gefällt. Von den ursprünglich zur Nährlösung verwandten 0,3 g Tr. konnten so noch 0,06 g = 20% zurückgewonnen werden. Es wird also Tr. von den wachsenden Pilzen verbraucht. Aber es findet dabei keine Trennung statt. Die Wirksamkeit (im Intradermalversuch) ist bei dem Restprodukt ebenso groß wie beim Ausgangstrichophytin. Eine Anreicherung des wirksamen Prinzips ließ sich jedenfalls nicht konstatieren, sondern das aus der Kulturflüssigkeit wiedergewonnene Tr. zeigte genau dieselbe Wirkung beim trichophytinüberempfindlichen Patienten wie unverändertes Trockentrichophytin in derselben Konzentration.

C. *Säurehydrolyse*: 1 proz. Tr.-Lösung wird mit steigenden Mengen 25 proz. H_2SO_4 versetzt, 10 Tage bei 37° stehen gelassen.

Über das Ergebnis orientiert folgende Tabelle:

Nr.	Säurekonzentration %	Jodstärkereaktion
1.	1,20	+
2.	4,16	+
3.	5,77	+
4.	7,14	+
5.	8,33	+
6.	9,37	+
7.	10,30	+
8.	11,10	+
9.	12,50	— Fehlingsche Probe positiv.

Prüfung: a) Kontrolle: 2 ccm 0,5% Tr. mit der 15fachen Menge CH_3OH gefällt = 0,0071 g.

b) Kontrolle: Tr. vor dem Ausfällen mit 25% H_2SO_4 versetzt (Säure und Tr.-Konzentration wie bei c) = 0,0005 g.

c) Aufarbeitung von Versuch 9 (Fällung mit der 15fachen Menge CH_3OH) = 0,0008 g.

Die 3 erhaltenen Niederschläge werden in 1 promill. Lösung bei 4 trichophytinüberempfindlichen Patienten intradermal injiziert. Die beiden ersten sind in allen Fällen stark positiv, die dritte bei einem kaum angedeutet, bei den übrigen absolut negativ. Ebenso negativ ist das von H_2SO_4 befreite auf 1‰ (bezogen auf unzerstörtes Tr.) gebrachte Filtrat von c. Als Resultat dieser Versuchsreihe läßt sich also feststellen:

Wenn wir mit der Säurekonzentration so weit steigen, daß die Jodreaktion und Fällbarkeit durch Alkohol verschwindet, das Polysaccharid also abgebaut wird, so wird dabei auch das wirksame Prinzip zerstört.

D. *Benzoylierung*: Das Trockentrichophytin läßt sich in verdünntem Alkali nach *Schotten-Baumann* leicht benzoylieren. Das Produkt — Benzoyltrichophytin — ist zum Unterschied vom Ausgangskörper in Wasser unlöslich, dagegen leicht löslich in Chloroform oder Benzol. Die Verseifung des benzoylierten Produktes führt wieder zu einem Körper, der sich wie Trockentrichophytin verhält, also wasserlöslich ist, die Jodstärkereaktion gibt, Stickstoff enthält und durch Methylalkohol fällbar ist. Aber die biologische Wirkung ist nicht mehr vorhanden. In einem Kontrollversuch wird festgestellt, daß die Behandlung mit Alkali (10% NaOH) an und für sich nicht imstande ist, das wirksame Prinzip zu schädigen.

Das verseifte Benzoyltrichophytin ist wie das ursprüngliche Trichophytin wieder methylalkoholfällbar und gibt die Jodreaktion.

Technik der Benzoylierung.

1 g Trichophytin Nr. 51 wird in 5 ccm Wasser gelöst, auf 0° gekühlt und unter tüchtigem Schütteln abwechselnd in kleinen Portionen 10 ccm Benzoylchlorid und 17 ccm 20 proz. Natronlauge zugegeben. Das Benzoyltrichophytin fällt als pulverige Masse. Nach Schluß der Benzoylierung wird zentrifugiert, die überstehende Lösung abgehoben, mit HCl angesäuert, die Benzoesäure mit Äther ausgeschüttelt und neutralisiert. Der Rückstand wird mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 1,55 g. (An Stelle der Natronlauge kann auch 10 proz. $NaHCO_3$-Lösung zur Benzoylierung verwendet werden.) Zur Verseifung des Benzoyltrichophytins wird dasselbe in 0,5 n-NaOH suspendiert und 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung geschieht entsprechend: Ansäuern mit HCl, Ausschütteln mit Äther und Neutralisation.

Zur Prüfung kamen folgende Lösungen:

1. Wasserlöslicher, nicht benzoylierter Teil, 2‰ bezogen auf das angewendete Tr.: *negativ*.

2. Elutionsflüssigkeit vom Benzoyltrichophytin, 2°/₀₀: *negativ.*

3. Wieder gespaltenes Benzoyltrichophytin: *negativ.*

4. Tr., nur behandelt mit NaOH unter den gleichen Bedingungen: *positiv.*

5. Tr.-Lösung 2°/₀₀: *positiv* (etwas stärker als 4.).

Das gleiche Resultat erhielten wir, als die 10proz. NaOH-Lösung durch 10proz. $NaHCO_3$ ersetzt wurde.

E. *Acetylierung*: Die Acetylierung geschah mit Acetylbromid (20 g auf 1 g Tr.), die Verseifung mit 0,25 n-NaOH. Das Resultat entsprach dem unter D. angegebenen, d. h. durch die Benzoylierung und Acetylierung wird die biologische Wirkung zum Verschwinden gebracht.

VI. Nachweis einer N-haltigen Pilzcellulose in den Tr.-Pilzen und im Trockentrichophytin.

In allen vorstehenden Versuchen erwies sich das von uns gefundene, celluloseähnliche, wasserlösliche und dialysable Polysaccharid stets als N-haltig. Die Frage, ob es sich um einen N-haltigen am Polysaccharid adsorbierten Körper handle oder ob ein N-haltiges Polysaccharid vorliegt, blieb offen. Wenn letztere Annahme zutraf, so mußte sich, nach den bekannten grundlegenden Untersuchungen von *Winterstein* durch energische Spaltung mit konzentrierter Säure aus dem Trockentrichophytin ein Glukosamin darstellen lassen. Dies gelang auch, und das gewonnene, kristallisierte Produkt ließ sich, nach Schmelzpunkt und Reaktionen einwandfrei als *Glukosamin* identifizieren. Dasselbe erhielten wir, als wir lebende Pilze unseres Pilzstammes nach dem gleichen Verfahren behandelten.

Dadurch ist zum erstenmal in einem pathogenen, allergisierenden Pilz, sowie in dem aus ihm gewonnenen, noch rohen Endotoxin (Trichophytin) das Vorkommen eines N-haltigen Polysaccharids sichergestellt worden. Ob dieser Körper in stofflicher Beziehung zu dem reinen, aktiven, antigenen Prinzip („Reintrichophytin") steht, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung und Resultate.

Durch die hier mitgeteilten Untersuchungen ist das Problem der Reindarstellung und Aufklärung des in den pathogenen Hyphomyceten enthaltenen aktiven, antigenen Prinzips, des Tr., das (analog dem Tuberkulin, Luetin usw.) bei Trichophytiekranken die allergische Reaktion bedingt, noch nicht gelöst worden. Es sind aber eine Reihe von Daten gewonnen, die gestatten, den fraglichen Stoff weit besser und genauer zu charakterisieren, als das für irgendein anderes biologisches Antigen auch nur annähernd der Fall ist, und die, wie es uns scheint,

den Weg zeigen können, auf dem es gelingen wird, den Körper noch exakter zu erfassen und vielleicht zu einer befriedigenden Reindarstellung zu gelangen.

Das von uns durch das beschriebene Verfahren (Fällung mit absolutem Methylalkohol usw.) aus alten Kulturen von Achorion Quinckeanum in einer Ausbeute von 1,5—3$^0/_{00}$ dargestellte Tr. erweist sich, im Gegensatz zu vielen anderen biologisch wichtigen Körpern, wie Fermente, Eiweißantigen, echte Toxine usw., als ein *sehr beständiger Körper*. Es ist in getrocknetem Zustand jahrelang mit unverminderter Wirksamkeit haltbar. Weder Hitze (100° während 8 Stunden), noch die Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd, aktiviertem Aluminium (Oxydation und Reduktion), Schwefelwasserstoff und Alkali heben die Wirksamkeit auf; dagegen wird es durch 25proz. H_2SO_4 auf dem Wasserbad zerstört.

Es ist *leicht löslich in Wasser*, unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln außer Glycerin und Glykol. Durch *absoluten Methylalkohol wird es quantitativ*, von gesättigter Ammonsulfatlösung zum Teil *gefällt*. Das Tr. gibt *keine Eiweißreaktion*, wird durch Phosphorwolframsäure und die Alkaloidreagenzien nicht gefällt. Es enthält keinen Schwefel, wohl aber Stickstoff (ca. 6,75% Gesamt-N, 1,3% Amino-N). Das Tr. läßt sich durch eine Pergamentmembran leicht und vollständig *dialysieren*. Der *dialysierte Körper* ist *N-haltig* und *voll wirksam*.

Das biologisch wirksame Prinzip des Tr. findet sich stets in enger Verbindung mit einem ebenfalls wasserlöslichen, dialysierbaren, stärkeähnlichen, N-haltigen Polysaccharid, das links dreht, Cu nicht reduziert, mit Jod sich blau färbt *und beim Abbau Glukosamin ergibt*. Bei allen Isolierungs- und Abbauversuchen, bei Fällung, Lösung, Extraktion, Dialyse usw. gehen Gehalt an dieser *Pilzstärke* („Trichophytose“) und biologische Wirksamkeit, d. h. Gehalt an aktivem Prinzip, soweit sich das bisher beurteilen läßt, parallel. *Beim Abbau durch lebende Pilze werden beide auf* 20% *reduziert, durch die Säurehydrolyse beide bei der gleichen Konzentration der Säure* (12,5%) *zerstört*. Nur durch die Benzoylierung und Acetylierung (bei der eine wasserunlösliche, benzol- und chloroformlösliche, N-haltige Benzoyl- resp. Acetyltrichophytose entsteht) scheint eine Spaltung einzutreten, indem das durch Verseifung zurückerhaltene Produkt wohl noch Stärkeeigenschaften, aber keine biologische Wirksamkeit mehr aufweist.

Das beschriebene Verhalten läßt 2 verschiedene Deutungen zu: Entweder *das N-haltige, aktive Prinzip ist physikalisch an das Polysaccharid gebunden* (*adsorbiert*) und teilt mit ihm alle physikalischen Eigenschaften und Veränderungen bei Fällung, Lösung, Dialyse usw. Durch die Benzoylierung und Acetylierung wird es zerstört, diese Zerstörung ist aber unabhängig von dem Prozeß, der sich dabei am

Polysaccharid abspielt und im Gegensatz zu diesem nicht reversibel. Merkwürdig ist bei dieser Annahme einer bloßen physikalischen Adsorption die Tatsache des parallelen Verschwindens resp. Erhaltenbleibens beider Körper (adsorbierendes Polysaccharid und aktives Prinzip) bei allen sonstigen unter sich so verschiedenen Einwirkungen (Methylalkoholfällungen, Säurehydrolyse, fermentativer Abbau, Dialyse usw.), ferner die Tatsache, daß das bei der Benzoylierung wirkende Alkali allein die biologische Eigenschaft nicht aufhebt.

Die andere mögliche Annahme geht dahin, daß *das Polysaccharid einen integrierenden Bestandteil des eigentlichen Trichophytins bildet*, daß dieses also als ein *N-haltiges Polysaccharid*, oder als ein von diesem abstammendes Abbauprodukt aufzufassen wäre, das durch die Benzoylierung irreversibel, in unwirksames Polysaccharid und einen N-hatigen Rest aufgespalten würde, während es bei allen übrigen Prozessen in toto erhalten oder zerstört würde. Es braucht aber wohl kaum betont zu werden, daß es sich hier einstweilen nur um Hypothesen handelt, die noch sehr der weiteren Klärung bedürfen, bevor eine Entscheidung getroffen werden kann. Immerhin glauben wir, daß es auf dem vorgezeichneten Wege, der uns einen allgemein biologisch so wichtigen Körper wie das Tr. dem Verständnis näher gebracht hat, als das für analoge Substanzen bisher auch nur annähernd der Fall war, gelingen wird, noch mehr Licht in das Problem des Wesens biologisch wichtiger Antigene zu bringen.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Göttingen. — Direktor: Prof. Dr. *E. Riecke.*)

Zur Lehre von den congenitalen Dyskeratosen.

Von

Dr. med. **Erich Schäfer,**

1. Assistenten der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Oktober 1924.)

Es soll hier die Rede sein von einem Symptomenkomplex folliculärer und circumscripter Hyperkeratosen, der in auffälliger Übereinstimmung bereits einige Male in der Literatur beschrieben, von *Siemens* „als von der Keratosis follicularis *Brooke* wohl unterschiedener Typus der acneïformen bzw. comedonenähnlichen Keratosis follicularis" aufgestellt wurde. Es handelt sich um folgende kongenitalen dyskeratotischen Veränderungen: folliculäre Keratosen acneïformer Art, besonders an Knien und Ellenbogen, Veränderungen der Nägel: Pachyonychia, Leukokeratosen der Mundschleimhaut, symmetrische circumscripte Plantar- resp. Palmarkeratosen, zu denen noch hinzukommen: Hyperhidrosis der Palmae und Plantae sowie narium, Neigung zu Blasenbildung und Haaranomalien.

Jadassohn und *Lewandowsky* veröffentlichten 1906 die ersten hierher gehörigen 2 Fälle. *Bettmann* beobachtete an 4 Patienten fast gleiches und teilte 2 weitere Fälle (*Babiček* und *Hartzell*) aus der Literatur mit, *Siemens* ebenfalls 2, und auf dem Münchner Kongreß zeigten *Arzt* und *Fuhs* Moulagen einer Beobachtung, die *Riehl* in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vom 18. V. 1922 demonstriert hatte.

Ob der von *Burns* geschilderte Fall (leider nur im Referat zugänglich) hierher gehört, scheint mir nicht sicher: Im 1. Lebensjahr aufgetretene spitze Rauhigkeiten am behaarten Kopf und Hals, Keratodermien an Kniekehlen, Händen und Füßen und im Gesicht. Graue netzartige Verdickung bandartig von den Augenbrauen zum Munde und zum Schildknorpel herabziehend. Von Nase und Mund übergehende leukoplakieähnliche Verdickung der Lippen- und Mundschleimhaut. Beide Handteller massig verdickt, wie gestichelt. Haut über Handrücken, Vorderarmen, Unterschenkelstreckseiten düsterrot, Cornea getrübt. Teilweise Blindheit. Taubheit. Auch der von *Poláček* als atypische Ichthyoris mit Nagelveränderungen vorgestellte Fall soll wegen der Kürze der Beschreibung unberücksichtigt bleiben.

Angesichts der demnach im ganzen noch recht seltenen Hautanomalie sei hier über einen in letzter Zeit an der Klinik beobachteten einschlägigen Fall Mitteilung gemacht, der wiederum in allen Einzelheiten mit den vorher erwähnten Krankheitsbildern übereinstimmt.

Krankheitsgeschichte.

12jähriger Knabe aus Lehe; Vater Bergarbeiter, normal befunden; in der Familie keine ähnlichen Erscheinungen. Blutsverwandtschaft in der Ascendenz nicht nachweisbar. Mutter bemerkte an dem Neugeborenen schon dicke, schmale Nägel und heisere Stimme. Im ersten Lebensjahr rauhe Stellen an Ellenbogen und Knien. Später so starke Verhärtung und Verdickung der Nägel an Händen und Füßen, daß der Vater sie mit der Zange abkneifen oder mit dem Meißel abtragen mußte. Im 2. und 3. Jahr Schwielen an den Fußsohlen, die das Gehen erschwerten, bisweilen — unabhängig von der Jahreszeit auftretende — schmerzhafte Blasen an den Fußrändern. Der Junge ist immer still, blaß, im Wachstum und in der Schule zurückgeblieben. Geschwister große, kräftigeMenschen.

Befund (2. VI. 1924): 1,36 m groß, Gewicht bei der Aufnahme 28 kg (normal nach *Langstein*: 1,42 m, 36 kg). Muskulatur gering entwickelt, ziemlich imbezilles Wesen, kleiner Gesichtsschädel, niedrige Stirn, große Ohren. Innere Organe o. B. Thyreoidea nicht vergrößert. Blutdruck 82/40 mm Hg, gleichbleibend. WaR. negativ. Pirquet und Intracutanreaktion 1 : 100 000—1 : 1000 A.-T. negativ, 1 : 250 A.-T. intracutan ganz schwach positiv. Blutbild: Rote Blutkörperchen 5 000 000, weiße Blutkörperchen 13 700, Hb. 90%, Polymorphkern. 67%, Mononucleäre 1%, Lymphocyten 22%, Eosinophile 10%.

Haut: Brust- und Bauchhaut weich, glatt, nach den Seitenpartien zu leichte Xerodermie. Symmetrisch an den Streckseiten der Knie, der Fußgelenke und der Ellenbogen, an den Nates, an den hinteren Achselfalten follikuläre Keratosen, am deutlichsten an Knien und Nates. Efflorescenzen unregelmäßig verstreut, ohne Neigung zu engerer Gruppierung, stellen auf teils leicht geröteter, teils schmutzig-brauner Grundlage stecknadelkopfartige bis halbreiskorngroße Anschwellungen der Follikel dar; in ihrem Zentrum zumeist schwarzbraune mohnkorngroße comedoartige festhaftende Hornkegel; beim Versuch sie herauszuheben Schmerzhaftigkeit, vereinzelt leichte Blutung; es entsteht unregelmäßige kraterförmige Vertiefung, in der ein Haarrest nicht erkennbar ist. Die Haut zwischen den Efflorescenzen besonders an den hinteren Achselfalten und den Nates teils fleckig braun, teils von normaler Farbe. Ganz leichte Vergrößerung der hautfarbenen Follikel, auf denen hier und da ein nur mit der Lupe wahrnehmbares punktförmiges schwarzes Schüppchen oder Körnchen aufliegt. Über den Sitzbeinstacheln stärkere circumscripte Abschuppung. Die Streck- und Beugeseiten der Ober- und Unterschenkel ohne Pigmentierung; hier ebenso wie an den Außenseiten der Oberarme deutliche Follikelkeratose (Reibeisengefühl!). An den Kniekehlen die mediane Partie völlig glatt, lateral je ein Streifen stärkerer Follikelhyperkeratose neben leichter Pigmentierung. Achselhöhlen und Ellenbeugen glatt. Über dem linken Schulterblatt zwei ganz vereinzelt stehende weißgraue 2 mm lange suprafollikuläre Hornspinulae ohne Rötung oder Anschwellung der Basis. Gesichtshaut bis auf wenig auffallende bläulichrote Verfärbung der Haut der Nasenspitze mit zeitweise auftretenden Schweißperlen ohne besondere Veränderungen.

Deutliche *Hyperhidrosis palm. et plant.* An den Fußsohlen ausgesprochene circumscripte Hyperkeratosen, an den Hacken halbmondförmige bis zu 5 mm dicke gelblichgraue, z. T. rissige Schwielen, über dem Groß- und Kleinzehenballen etwa zehnpfennigstückgroße ebenfalls zerklüftete 3—4 mm dicke Tylomata. Haut der beiden Großzehenunterflächen besonders an den Rändern hyperkeratotisch, unter der linken zwei erbsengroße Erosionen mit dicken blasig abgehobenen Rändern. Haut der Sohlenwölbung frei.

An beiden *Handflächen* 3—4 plattenartige umschriebene, kreisrunde Hyperkeratosen von 5—8 mm Durchmesser, in deren Mitte warzenähnliche, kreisrunde, etwas zerklüftete Excrescenzen. Über Daumen und Kleinfingerballen um-

schriebene schwielenartige Verdickung der Hornschicht. In der 6. Woche der Beobachtung entstanden ohne nachweisbare Ursache — Patient meist zu Bett — an beiden Plantaraußenrändern erbsen- bis haselnußgroße prallgefüllte Blasen mit trübserösem, sauer reagierendem Inhalt. (Auf der Abbildung 1 in der Mitte des rechten Außenrandes eben erkennbar.) Gang war erschwert. Besserung auf heiße Fußbäder, jedoch bei der Entlassung am 27. VII. immer noch neue Blasenbildung.

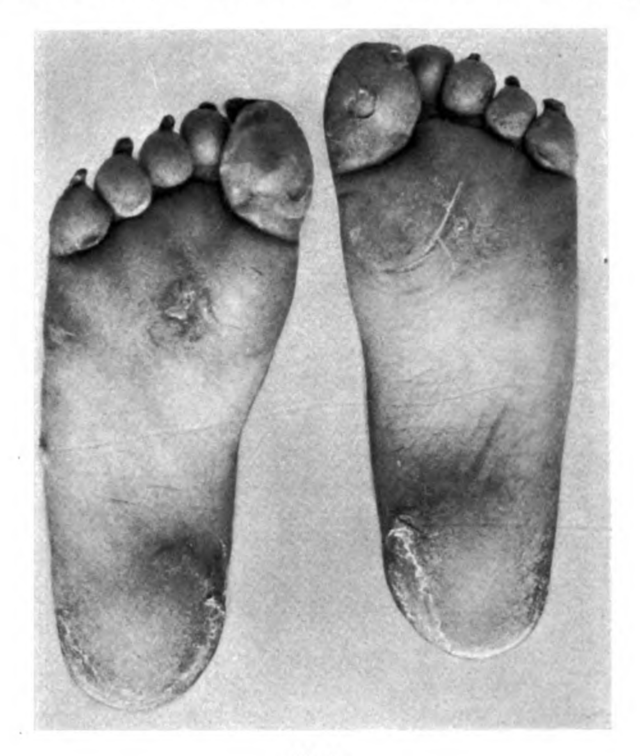


Abb. 1.

Nagelplatten sämtlicher Fingernägel an ihrem freien Rand median bis zu $^{3}/_{4}$ cm dick, lateral vom Falz losgelöst und tütenförmig eingerollt, so daß von vorne betrachtet, die Form eines Omega oder einer umgekehrten Lyra entsteht. Hornmasse unter der Platte dick und fest, läßt keine Schichtung erkennen. Alle Fingernägel bis auf den des rechten 4. Fingers, der nach Quetschung teilweise abgestoßen, schwärzlich verfärbt ist und sehr höckrig erscheint, überragen den freien Rand der Fingerbeere um etwa $^{1}/_{2}$ cm. Sie sind dabei völlig gerade, an ihrem Ursprung normal breit, glatt, sich nach vorn verschmälernd und an Dicke zunehmend. Farbe am Ursprung gelbweiß, ohne deutlich abgegrenzte Lunula, nach dem freien Rand zu allmählich in dunkelbraunere Tönung übergehend. Keine Längs- oder Querfurchen. Vereinzelte weißliche Querfleckungen (Leukonychien). Fußnägel analog den Fingernägeln stark verdickt, jedoch infolge der Fußbekleidung am freien Rand mit Querfurchen der Oberfläche und von mehr onychogryphosisähnlicher Gestalt sowie stärkerer schwarzbrauner Verfärbung. An einzelnen Nägeln neben der Verdickung Brüchigkeit des freien Randes (s. Abb. 2).

Unterlippe und ihre Umgebung trocken, rissig, an den feuchten Mundwinkeln fauleckenartige Bildungen. Zungenrücken von unregelmäßig begrenzten, bis 2 mm dicken, weißgrauen und z. T. käsiggelben flottierenden Hornauflagerungen in großer Ausdehnung bedeckt. Die übrigen sichtbaren Stellen der Zunge glatt und hellrot. (Der Zustand ändert sich häufig; bei der Entlassung bestanden nur vereinzelte weißgraue feinstreifenförmige, z. T. netzartige Auflagerungen.) An



Abb. 2.

der Wangenschleimhaut beiderseits über 1. und 2. unteren Molaren blauweißliche stecknadelkopf- bis linsengroße rundliche Scheibchen, die sich nur schwer und nicht restlos mit dem Spatel entfernen lassen. Tonsillen stark hypertrophisch, mit weißgrauen Pfröpfen. Hinterwand des *Larynx* verdickt, hinterer Teil der Stimmbänder gerötet und ebenfalls verdickt.

Auf dem behaarten Kopf, hauptsächlich in der Scheitel- und Hinterkopfgegend, bis linsengroße narbige Alopecieherde (etwa 24). Kopfhaar trocken, strohig blond, nicht brüchig. *Zähne* (Zahnklinik): 2 mittlere obere Schneidezähne machen den Eindruck einer Doppelbildung (Zwillingsbildung mit frühzeitiger Verschmelzung der Zwillingsanlagen?). *Katarakt* (Linsenstern Y) beiderseits. Chronische *Mittelohreiterung* beiderseits. Unvollständiger Descensus des linken *Hodens*, rechter Hoden haselnußgroß.

Während des 2 Monate langen Aufenthaltes traten neben Verschwinden der alten vereinzelt neue follikuläre Keratosen auf. Unter Salicylsalbenverbänden nur mäßiger Rückgang der Erscheinungen. Ob der partielle Rückgang der Zungenleukokeratose auf die in der Hals-Nasenklinik vorgenommene Tonsillotomie zurückzuführen ist, erscheint fraglich, zumal auch nach diesem Eingriff die Erscheinungen an der Zungenoberfläche in Form streifenförmiger und flächenhafter leukokeratotischer Bildungen sich wechselvoll erwiesen.

Histologischer Befund einer comedonenartigen follikulären Hyperkeratose von der linken Kniestreckseite.

Hornschicht im allgemeinen verdickt, wabig aufgelockert, nach dem befallenen Follikel zu allmählich an Dicke zunehmend. Becherförmige Einsenkung in den breiten Follikelhals, dessen Lumen von dichtgefügten Hornlamellen angefüllt. Infundibulum des Trichters in der Mehrzahl der Reihenschnitte ein ovales, abgegrenztes Anhängsel mit konzentrisch geschichteten Hornlamellen. Die zwiebelartig geschichteten Lamellen des oberen breiten Follikeltrichters, besonders von den Wänden her zentralwärts, parakeratotisch. An den seitlichen Wandungen des Follikels haften die Lamellen großenteils fest an, teils sind sie mit Querzügen aneinander geheftet. Auch die übrigen Follikel mehr als normal, meist tulpenartig, ausgebuchtet, die Grenze zwischen Horn- und Körnerschicht sehr unregelmäßig bogig und zackig. Färbung nach *Waelsch:* keine Mikroorganismen. *Körnerschicht* bis auf die Umgebung des Follikels normal; stellenweise verdünnt; je näher an die Follikel heran, desto mehr Verbreiterung, bis zu 4 Lagen großer, auffallend langer, vakuoliger Zellen mit großen Granulis. *Keimschicht* im allgemeinen normal, unterhalb der leichter verhornten Follikel verschmälert, unter dem besonders stark verhornten Follikel bis auf eine Lage verdünnt. In dessen Umgebung Akanthose, verlängerte und verschmälerte Papillen, in der oberen Stachelzellenschicht vereinzelte Zellen mit Vakuolenbildung.

Haarreste erkennbar, vielfach in gewundenem Verlauf, in einem Schnitt oft in verschiedener Richtung getroffen. *Cutis* zeigt besonders an den Randschnitten der Serie mäßig starke zellige Infiltration aus Bindegewebszellen und Lymphocyten, während im Follikelbereich selbst dieselbe äußerst spärlich ist. Gefäße großenteils erweitert. Talgdrüsen nicht erkennbar. Schweißdrüsen, Arrectores pilorum, Elastica o. B.

Es handelt sich also um eine *kongenitale Dyskeratose, die neben acneïformen Follikularkeratosen flächenhafte umschriebene Hyperkeratosen der Haut und ihrer Anhangsgebilde sowie analoge Mundschleimhautveränderungen aufweist.* Dazu treten Dysfunktion der Schweißdrüsen, narbige Atrophien der behaarten Kopfhaut, Veränderungen an der Cornea und an den Stimmbändern. Einen Vergleich der mir in der Literatur zugänglichen Fälle zeigt folgende Tabelle:

Fall	Autor	Follikuläre Keratosen	Circumscripte Palmar- u. Plantar-Keratosen	Pachyonychie	Leukokeratose der Mundschleimhaut	Palmare und plantare, nasale Hyperhidrosis	Blasenbildung	Haar-Anomalien	Congenitale Anlage
1—2	Jadassohn u. Lewandowsky	+	+	+	+	+	+	—	+
3	Bettmann	+	—	+	+	+	+	—	+
4—7	Bettmann	+	—	+	+	—	—	—	+
8	Babiček (nach Bettmann	+	+	+	—	—	—	—	?
9	Hartzell (nach Bettmann)	+	—	—	+	—	—	—	+
10—11	Siemens	+	+	+	+	—	—	—	+
12	Riehl	? +[1])	+	+	+	+	—	—	? [2])
13	Strandberg	—	+	+	—	+	+	—	+
14	Schäfer	+	+	+	+	+	+	+	+

[1]) Ichthyosis spinulosa der Unterschenkel.
[2]) Vater und Schwester haben dasselbe Leiden.

Sieht man von der Haaranomalie unseres Falles ab, so zeigen Fall 1, 2 und 14 die größte Übereinstimmung in allen Punkten; eng anschließend Fälle 10, 11, 12 sowie 3. Kongenital sind die Veränderungen bei 12 von 14 Fällen, soweit sich die Angabe „seit frühester Kindheit" dementsprechend verwerten läßt. Bei Fall 8 ist nichts darüber gesagt, bei Fall 12 zeigen Vater und Schwester die gleichen Anomalien, Zeit des Auftretens ist ebenfalls nicht erwähnt.

Es entsteht zunächst die Frage, *ob die hier zusammengeschlossenen Anomalien als Ganzes von ähnlichen Zustandsbildern follikulärer resp. flächenhafter symmetrischer Hyperkeratosen abgetrennt werden können.* Es kommen in Betracht:

A. Follikuläre Hyperkeratosen.

1. Die *Keratosis follicularis* (*contagiosa*) *Brooke* ist, wie auch *Siemens* mit Recht betont, schwer zu charakterisieren. Vor allem scheint mir die Tatsache, daß ihre Veränderungen nie als kongenitale beschrieben wurden und therapeutisch leicht zu beeinflussen sind, schon darauf hinzuweisen, daß ihre Efflorescenzen wohl gleichen Sitz wie die follikulären Hyperkeratosen der oben beschriebenen Typengruppe, aber verschiedene Ursachen haben. In letzter Zeit hat *A. Peyri-Rocamora* eine „Epidemie" von Keratosis follicularis *Brooke* bei 14 Kindern in einem Asyl beschrieben; der Gedanke einer äußeren Ursache, analog der bei *Brookes* Fällen, läßt sich kaum von der Hand weisen. Ob es sich um die Wirkung einer schlechten Seife handelt, wie *Siemens* meint, von Metallstaub (*Blaschko*), Schmieröl (*Frieboes*), Vaseline, Paraffin oder Schmirgelpulver (*Oppenheim*), oder ob tatsächlich ein Erreger, dessen Beseitigung durch Erweichung und Entfernung der Hornauflagerungen Heilung herbeiführt, verantwortlich zu machen ist, müßte sich evtl. durch entsprechende Versuche aufklären lassen. Auch die histologischen Befunde unterscheiden sich von denen unserer Gruppe, wenn auch nur wenig, wie *Lewandowskys* (1910) zur *Morrow-Brookeschen* Keratosis follicularis gerechneter Fall zeigt. Eine Annäherung ist freilich sowohl in *Lewandowskys* (1910) und *Morrows* Fall — Leukokeratose der Mundschleimhaut — als auch in *Neelys* Fall — circumscripte palmare und plantare Hyperkeratosen — zu finden.

2. Die *Acné cornée* (*Hardy*, *Leloir*, *Vidal*), auch *Acne kératique* (*Tenneson*), ist teils der *Brookeschen* Keratosis follicularis außerordentlich ähnlich beschrieben, teils greifen ihre Erscheinungen auf den gleich zu besprechenden Lichen spinulosus (Keratosis follicularis spinulosa) über.

3. Die *Keratosis follicularis spinulosa* (*Lichen spinulosus*) ist als Syndrom und als selbständiges Krankheitsbild beschrieben. Als Syndrom: bei Syphilis, Tuberculose, Trichophytie, Skorbut (*Nicolau*), Lichen ruber, Ichthyosis. Als selbständiges Krankheitsbild: eine weißliche spinulöse Follikelverhornung, die in der späteren Kindheit auftritt und große Neigung zur Gruppierung zu haben scheint. Sie kann sich auch unabhängig von den Follikeln und den Schweißdrüsenausführungsgängen entwickeln (*Beck*).

4. Die *Keratosis pilaris* und das *Ulerythema ophryogenes* sind als narbenhinterlassende entzündliche Hyperkeratosen zu bekannt, als daß ihre Symptomatologie hier näher erörtert werden müßte.

5. Schließlich bliebe noch die *Dariersche Krankheit*, deren Lokalisation — Ausbreitungsgebiete der Seborrhöe — und deren histologisches Bild zwar wesentliche Unterscheidungsmerkmale gegenüber unserer Gruppe von Dyskeratosen bietet, deren frustane Formen aber doch mancherlei Schwierigkeiten zu bieten imstande sind.

———

B. Circumscripte flächenhafte symmetrische Hyperkeratosen.

Daß die Palmar- und Plantar-, die Schleimhaut- und Nagelhyperkeratosen nicht einer der symptomatischen Arsen-, Ekzem-, Psoriasis-, Syphilis-, Gonorrhöe-, Berufshyperkeratosen zugerechnet werden können, erscheint auf den ersten Blick einleuchtend. Auch die unter dem Namen „Keratodermia maculosa symmetrica disseminata" (*Buschke* und *Fischer*) und „Keratoma hereditarium dissipatum" (*Brauer*) in letzter Zeit bekannter gewordene Affektion der Handteller und Fußsohlen kann als bisher unkombiniert beobachtete Dyskeratose differentialdiagnostisch hier ausscheiden. Schwieriger gestaltet sich die Abgrenzung gegenüber dem Gebiet des Keratoma hereditarium palmare et plantare, weniger aus morphologischen Gründen, — denn hier handelt es sich um eine fast totale Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen mit entzündlichem Saum —, als vielmehr wegen des Zusammentreffens mit anderen Symptomen, die auch in unserem Krankheitsbild gefunden werden. Auch hierbei sind Kombinationen mit Nagel- und Haarveränderungen, circumscripte Hyperhidrosen, Schleimhautveränderungen, Blasenbildungen, Pigmentierungen beobachtet, die nach *Lenglet, Bettmann* u. a. letzthin *H. Fischer* wieder zusammengestellt hat.

Das Wesen dieser Vorgänge muß sich in irgendeinem Punkte treffen, wenn anders wir dem Zufall keine entscheidende Rolle zubilligen wollen. An den inneren Organen unseres Patienten konnten wir nichts besonderes Auffälliges beobachten, das uns eine Richtung nach der Ätiologie gewiesen hätte. Wohl spricht sein zurückgebliebenes Wachstum, sein imbezilles Wesen, der niedrige Blutdruck, die mangelhafte Entwicklung der Hoden für die Hypothese einer Störung der inneren Sekretion, wenn auch nur in geringem Maße, aber die Seltenheit des Zustandsbildes steht im großen Gegensatz zu der Fülle jetzt überall beobachteter inkretorischer Störungen. Es würde zu weit führen, wenn ich versuchen wollte, diese Frage mit der ebenso ungeklärten der Systemerkrankungen der Haut zusammen aufzurollen.

Es bleibt uns also nur noch übrig zu erörtern, ob mit Wahrscheinlichkeit bei der zusammengestellten Gruppe eine Erkrankung für sich vorliegt oder ob die angeführten Syndrome ein besonderes vollkommenes Beispiel einer kongenitalen Systemerkrankung der Haut und ihrer Anhangsgebilde darstellen. Sehr auffällig erscheint zunächst die absolute Übereinstimmung aller Fälle der Gruppe in bezug auf die Nagelveränderungen (*Hartzells* Fall ist von *Bettmann* zu kurz erwähnt, als daß er eigentlich voll verwertbar ist). Fast alle weisen follikuläre acneïforme Keratosen und Veränderungen der Mundschleimhaut auf. Bei der auch von den anderen Autoren fast durchweg beobachteten wechselnden Intensität der beiden letzten Symptome wäre es nicht verwunderlich, wenn sowohl *Riehl* wie *Strandberg* ihre Patienten in einem Zeitpunkt geringer Ausbildung oder völliger zeitweisen Rückbildung beobachtet hätten. *Riehl* betont eine ausgesprochene spinulöse ichthyosiforme Beschaffenheit der Unterschenkel. Auch die Blasenbildung ist eine temporäre, so daß das gleiche Moment in Betracht gezogen werden muß. Wir konnten während der nur 2 Monate dauernden Beobachtung unseres

Kranken einen deutlichen Wechsel auch in der Intensität der Hyperkeratosen der Handteller feststellen, die sich ohne Behandlung während einiger Tage bis auf eine linsengroße warzenähnliche Schwiele am Daumenballen zurückbildeten, um dann allmählich wieder (an anderen Stellen als zuvor) zu erscheinen. Schließlich ist die Hyperhidrose der Hände und Füße auch bis zu einem gewissen Grade von dem Wechsel der Jahreszeit abhängig, wozu freilich *Siemens* negativer Befund in der Schwitzpackung nicht stimmen will. Außer von mir ist, soweit ich sehe, eine *Beteiligung der Stimmbänder* und der *Cornea* bei gleicher Kombination nicht beobachtet, wie auch Angaben über *kleinfleckige Alopecie* bei der in Rede stehenden Gruppe von Autoren fehlen. Wenn auch die Zahl und das Studium der Fälle immer noch zu gering erscheint, um die oben aufgeworfene Frage zu beantworten, möchte ich mich doch zu der Ansicht bekennen, daß es sich bei allen hierher zu rechnenden Beobachtungen nicht um ein abgeschlossenes Krankheitsbild sui generis, sondern vielmehr um eine in dieser Vollkommenheit *selten zu beobachtende Systemerkrankung der Haut und ihrer Anhänge im Sinne der kongenitalen Dyskeratosen* handelt.

Literatur.

Ein großer Teil der Literatur findet sich bei *Siemens*: Über Keratosis follicularis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, 62. 1922 und *Bettmann*, Mißbildungen der Haut in Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. — *Burns*, Allgemeine angeborene Keratodermie mit ungewöhnlicher Ausbreitung auf Augen, Ohren, Nasen- und Mundschleimhaut. The Journal of cutan. diseas. incl. Syphilis **32**, 255. 1914 (Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, S. 698. 1918). — *Freund, E.*, Keratosis spinulosa. Giorn. d. ital. d. malatt. vener. e. d. pelle **64**, Heft 6, S. 1195. 1923. — *Fischer, H.*, Familiär-hereditäres Vorkommen von Keratoma palmare et plantare, Nagelveränderungen usw. Dermatol. Zeitschr. **32**, 114. 1921. — *Müller, C.*, Pachyonychia und Alopecia. Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 2180. — *Nicolau*. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1919, S. 399. — *Peyri-Rocamora, A.*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1922, S. 209. — *Poláček*, Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskr. **6**, 498.

Nachtrag bei der Korrektur. Einen sehr interessanten Beitrag zum gleichen Thema veröffentlicht *Brünauer* soeben (Dermatol. Zeitschr. **42**, 41, S. 6). Auch in seinem Falle waren von congenitalen Veränderungen Hyperkeratosis palmaris et plantaris, cornua cutanea, starke Verdickungen der Nagelplatten mit subungnalem Keratom, Leukokeratosen der Mundschleimhaut, Hornhautveränderungen, Zahndefekte (hierhergehörig?) neben herabgesetzter Intelligenz vorhanden.

(Aus dem Elektropathologischen Museum am Universitätsinstitut für gerichtliche Medizin in Wien.)

Die Formation der elektrischen Strommarke.

Von

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Jellinek.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. November 1924.)

Die elektrische Strommarke, jene Veränderung der Haut, welche durch Berührung stromführender Gegenstände entsteht, ist eine Verletzung sui generis; durch ihre Erscheinung, ihre klinische Symptomatologie und ihr pathologisch-anatomisches Verhalten fällt sie vollkommen aus dem Rahmen der allgemeinen Pathologie heraus; braucht doch da nur auf die absolute Schmerzlosigkeit und Reaktionslosigkeit einer echten elektrischen Verletzung verwiesen zu werden. Diese Eigenart und Sonderstellung in der Medizin wurde auch von *Riehl* auf dem Kongreß der deutschen Dermatologen (München, Mai 1923) an der Hand von Präparaten und Photographien in überzeugender Weise dargetan.

In diesem Aufsatze soll die *äußere Erscheinung* der elektrischen Strommarke, ihre nach der Elektrisierung immediat sich darbietende Morphologie, einer Erörterung unterzogen werden, wobei wir gleich vorwegnehmen wollen, daß die scharf *definierte Kreisform* und ebenso die *konzentrische Zonenform* als typisch zu werten ist. Nicht immer ist die streng geometrische Kreisform deutlich zu erkennen; sehr oft haben wir es mit einer Ellipse oder einer Rosette zu tun, manchmal ist die Formenbildung unscharf und auch unregelmäßig. Doch auch in derartig unregelmäßigen Formen vermögen wir bei genauerer Untersuchung, zumal mit der Lupe, *winzige Kreise*, Scheiben und Ringformen zu unterscheiden.

Diese zuweilen undeutliche Form hat ihren Grund in den bei der Elektrisierung auftretenden komplizierten Begleitumständen: nebst dem reinen Elektrizitätsübergang kommt es auch zu calorischen und chemischen Einwirkungen, nebst allem auch noch zu traumatischen Gewebsveränderungen, welche nach Gestalt und Beschaffenheit des berührten Gegenstandes einerseits und nach Abwehrbewegungen, Krämpfen und anderen Reaktionen des Verunglückten andererseits verschieden sind. Unter Rücksichtnahme auf alle diese Möglichkeiten ist es uns verständlich, daß die elektrische Strommarke manchmal ein typisches, nur in der Haut etabliertes Gebilde ist, daß aber ein anderes Mal die Intensität

und Extensität einer elektrischen Strommarke bzw. einer elektrischen Verletzung eine solche ist, daß nicht nur ihre äußere Erscheinung ein ungemein wechselvolles Bild darbietet, sondern daß auch die unterhalb der Haut befindlichen Gewebe, z. B. auch die Knochen, in Mitleidenschaft gezogen werden. Das äußerste Extrem einer solchen Strommarke wären die Haut, Muskeln und auch Knochen durchsetzende röhrenförmige Gebilde, welche von *Riehl* als 4. Intensitätsgrad einer Strommarke bezeichnet werden. Nur nebenbei sei erwähnt, daß diese kreisrunden, *röhrenförmigen Strommarken* an andere Elektrizitätsspuren in Natur und Technik, z. B. an *Blitzröhren*, gemahnen.

Eine derartige schußförmige Strommarke sahen wir am Perineum Haut und Muskulatur durchdringen, und zwar bei einem Elektriker, welcher auf einem Eisengeländer rittlings sitzend, mit der rechten Hand eine 5000 Volt-Leitung berührt hatte.

Bei einem Monteur, welcher mit seiner linken Schädelseite eine Hochspannung berührte, entstand ein mehr als handtellergroßer, mit buchtiger Randung versehener Defekt, dem nahezu das ganze linke Scheitelbein zum Opfer fiel. Die *Haare*, die den Defekt umsäumten, waren *wenig verbrannt*. Um so bemerkenswerter war der Fund von hirsekorn- bis erbsengroßen weißen brüchigen Hohlkugeln, den ich am Unglücksorte machen konnte; sie stellten sich heraus als phosphorsaurer Kalk, herrührend aus dem zerstörten Schädelknochen.

Außer diesen Beispielen von elektrischen Strommarken, welche geeignet sind, die durchaus eigenartige Pathogenese zu bekunden, gibt es wieder Strommarken, welche ihrer äußeren Form und Beschaffenheit nach den Zusammenhang mit Elektrizität nicht ahnen lassen und eher auf *traumatische Verletzung* hindeuten; solche Veränderungen sind einfachen Kratzern, Abschürfungen und anderen durch mechanische Gewalt entstandenen Hautverletzungen außerordentlich ähnlich. Die diagnostische Schwierigkeit wird um so größer, wenn wir das Verhalten der im Bereiche einer solchen Veränderung befindlichen Haare prüfen wollen; hier und da kommt es vor, daß einzelne Härchen angesengt oder zumindest gekräuselt sind, doch sehr oft sind die Haare ganz unversehrt.

In dem Obduktionsbefund unseres Institutes für gerichtliche Medizin[1]). P. Z. 209 ex 1916 Franz D., 19 Jahre alt, Schlossergehilfe, welcher am 27. VI. 1916 mit seiner rechten Stirnseite den unter Spannung (220 Volt Wechselstrom) geratenen Teil einer Lokomotive berührte und dabei zugrunde ging, lesen wir. daß die Haare knapp an der Grenze der Strommarke unversehrt geblieben:

„. . . An der rechten Stirnseite *knapp vor der Haargrenze* und 4 cm von der Mittellinie entfernt, eine leicht vertiefte, dunkelbraun gefärbte rhombische, 2 mm von oben nach unten lange und $^3/_4$ mm breite Stelle, an welcher die Haut etwas starrer, wie verbrannt ist, in der Umgebung die Haut aber ganz weich. “

Außer dieser Gruppe von Strommarken, welche sich als tiefe Nekrosen und Schußkanäle oder aber in der Form von traumatischen Verletzungen

[1]) Die Obduktionen, an denen ich mich regelmäßig beteiligte, wurden bis 1916 von Prof. Dr. *Kolisko*, die nachfolgenden von Prof. Dr. *Haberda* ausgeführt.

darbieten, gibt es eine zweite Kategorie von Strommarken, welche ihrer Intensität nach die leichtesten Formveränderungen darbieten und nur auf die Oberhaut beschränkt bleiben und sehr leicht übersehen werden; nur bei Lupenbetrachtung, wenn das daktyloskopische Relief weniger deutlich oder gar verwischt ist und evtl. bei Vorhandensein einer Verfärbung, zumeist Erbleichung der Oberhaut, vermag man Gewißheit zu erlangen, daß man es mit dem anderen Extrem der Strommarke, mit ihren *allerersten Andeutungen*, zu tun hat.

Sehen wir von diesen Extrembildungen ab und untersuchen wir eine typische elektrische Strommarke, wie sie in den allermeisten Fällen zu finden und nur im Bereiche der Haut lokalisiert ist, dann entdecken wir mehrere charakteristische Eigenschaften, welche eine sichere Diagnose ohne weiters ermöglichen.

Diese charakteristischen Eigenschaften beziehen sich auf ihre *äußere Form*, auf ihre *Konsistenz* und ihre *Farbe*. Am deutlichsten sind diese Eigenschaften an den Strommarken der Fingerbeeren, der Hohlhand und an der Haut der Fußsohle zu finden.

Wenn man eine außerordentlich große Zahl von elektrischen Strommarken zu sehen Gelegenheit hatte, so erfährt man, daß die *Kreisform* als deren Urform anzusprechen ist. Wie die nachfolgenden Abbildungen 1, 2, 3 zeigen, bleibt die scharf geometrisch gezeichnete Kreisform auch während des Heilungsverlaufes bestehen und auch die Narbenbildung ist scharf kreisförmig definiert.

Das Dominieren der kreisförmigen Formation vermag diagnostische Dienste zu leisten bei solchen Verletzungen, denen Verbrennungen durch Funken oder elektrischen Lichtbogen aufgepfropft sind; die Tendenz zur Kreisbildung tritt dann sehr oft erst beim Gewebszerfall und Abheilung in den Vordergrund.

Blättern wir in den Obduktionsprotokollen von elektrisch Toten aus früheren Jahren, so finden wir diese Kreisform sehr oft beschrieben, z. B.:

P. Z. 20 ex 1918. Alois H., 15 Jahre alt, durch 5000 Volt Spannung (Drehstrom) tödlich verunglückt am 15. I. 1918. ... „Am 4. Finger stecknadelkopfgroße, *runde Stelle* von weißer Farbe."

P. Z. 93 ex 1916. Max M., 20 Jahre alt, verunglückte tödlich durch 220 Volt Spannung (Drehstrom) am 20. III. 1916. „... An der Sohle des linken Fußes eine kleine stecknadelkopfgroße *kreisrunde*, schwarzbraune, etwas eingesunkene, haarscharf begrenzte Stelle ..."

P. Z. 241 ex 1916. Johann P., 65 Jahre alt, verunglückte tödlich durch 110 Volt Spannung (Wechselstrom) 26. VII. 1916. „... Am linken Daumenballen eine vierstrahlige, 3 mm Durchmesser besitzende Auseinanderweichung der Haut mit braun vertrocknetem Grunde, in welchem sich eine *kreisrunde*, 1 mm Durchmesser haltende Schwärzung befindet ..."

„... An der Beugefläche des rechten Handgelenkes zahlreiche, kaum mohnkorngroße, *kreisrunde*, geschwärzte Substanzverluste der Oberhaut ..."

P. Z. 438 ex 1914. Wenzel S., 42 Jahre alt, verunglückte tödlich durch 60 Volt Spannung (Wechselstrom) am 26. XII. 1914. „... Am Rücken der rechten Hand 2 *kreisrunde*, vertiefte, vertrocknete Stellen..." usw.

Was die *konzentrische Zonenbildung* der elektrischen Strommarke anlangt, seien folgende Proben aus den Obduktionsprotokollen erwähnt:

P. Z. 241 ex 1916. Johann P., 65 Jahre alt, verunglückte tödlich am 26. VII. 1916. „... Am linken Daumenballen eine *elliptische Stelle, innerhalb welcher* sich ein elliptisch schwarzer *Ring* befindet..."

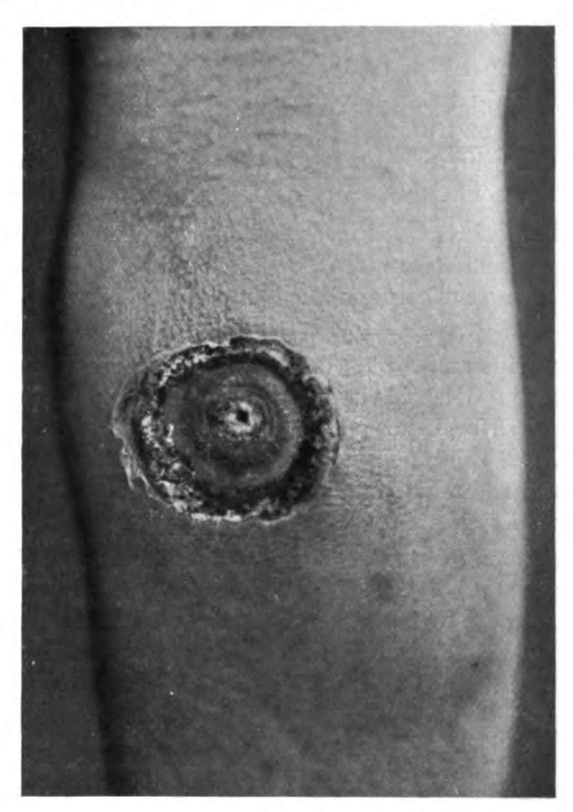


Abb. 1.

„... Am rechten Handgelenk eine Stelle mit nach unten konvexem Bogen, *parallel zum violetten Bogen* liegt eine Rötung, *innerhalb welcher* ebensolche schwarze Oberhautdefekte liegen."

P. Z. 438 ex 1914. Wenzel S., 42 Jahre alt, verunglückte 16. XII. 1914. „... Am Zeigefinger eine linsengroße Stelle, ihre Peripherie bildet eine 1 mm breite *rote Zone*, daran schließt sich nach innen eine etwas erhabene *weiße Zone*, das *Zentrum* ist grauschwarz gefärbt, deutlich verbrannt..."

Und so wären noch Auszüge aus anderen Obduktionsprotokollen zu erwähnen, in welchen von den Obduzenten die scharfe *Kreisform* und die *zonare Anordnung* im Befunde vermerkt wurden, und zwar schon

zu Zeiten, wo weder mir noch anderen die Kreisform als charakteristische Erscheinung der Strommarke aufgefallen war. Wohl ist in der Dermatologie bekannt, daß die Kreisform den verschiedensten Efflorescenzen der Haut, den Maculae, den Papulae, dem Herpes iris usw., eignet, doch spielen da biologische Momente eine Rolle; bei den Strommarken

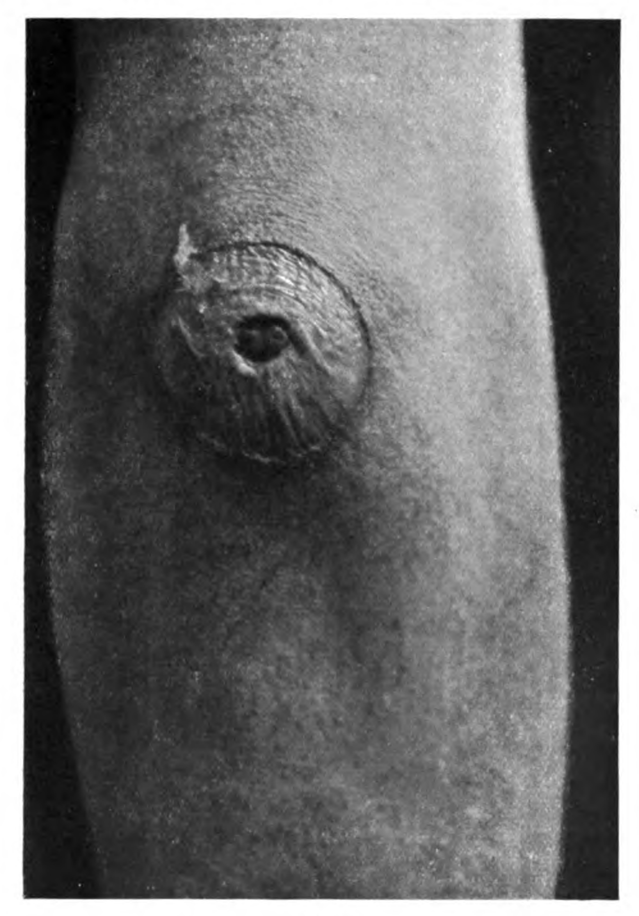


Abb. 2.

dagegen können wir nur die *Fortpflanzungsart* der Elektrizität dafür verantwortlich machen, da wir dieselbe Morphologie (Kreisform, Zonenbildung) auch an der eine solche Strommarke deckenden *Kleidung*, aber auch *an anderen außerhalb des menschlichen Körpers liegenden Gegenständen*, z. B. Objekten der Elektrotechnik, nachzuweisen in der Lage sind.

Die zweite hervorstechende Eigenschaft der Strommarken beruht in ihrer *Konsistenz*. Die Hautstelle, die von einer Strommarke eingenommen

ist, ist härter anzufühlen; gewöhnlich ist auch die ganze Partie oder zumindest ihr äußerer Anteil etwas über dem Niveau der Umgebung erhaben und für den tastenden Finger als Prominenz feststellbar. Das Zentrum einer solchen Stelle trägt zumeist eine Einsenkung, ein Grübchen, eine Delle oder gar ein Loch. Die Konsistenzänderung der Haut, die Derbheit, ist ebenso wie die Konfiguration der Strommarke kreisförmig umschrieben; eine solche Strommarke präsentiert sich als *plattenförmiges Gebilde*; da auch die Farbe, wie im nächsten Absatz beschrieben wird, in recht auffälliger Weise verändert ist, so erinnert eine solche Strommarke in recht auffälliger Weise an ein in die gesunde Haut versenktes Gebilde, dabei ohne jedes Zeichen von Reaktion.



Abb. 3.

Im Elektropathologischen Museum befindet sich eine doppelt linsengroße Platte aus der Fingerbeere eines Elektromonteurs, welche von seiner Haut 5 Wochen lang ohne jegliche Spur einer Reizerscheinung getragen wurde; nach dieser Zeit mußte sie entfernt werden, weil der Mann sie nicht länger tragen wollte.

Die *Platte ist ein fester, derber, starrer Körper* und besteht aus zusammengepreßter Oberhaut und Lederhaut. Wenn man eine solche Hautstelle an Lebenden oder an Toten mit einer dünnen Metallsonde beklopft, vermag man einen deutlichen Ton wahrzunehmen.

Die frische Strommarke gibt weder einen brenzlichen noch sonst irgendwelchen auffälligen Geruch zu erkennen. Wo Brandwirkung mit im Spiele ist, da wird dies auch durch den Geruch der Verletzungen verraten.

Im vorerwähnten Obduktionsprotokoll Z. 20 ex 1918 Alois H. lesen wir: „. . . Diese harte Stelle am Daumen läßt sich etwas eindrücken, zeigt keinen auffälligen Geruch."

Bezüglich der Konsistenz finden wir in den Obduktionsprotokollen ebenfalls wertvolle Bemerkungen, die da lauten:

Prot. Z. 268 ex 1916. Emmerich B., 27 Jahre alt, lesen wir: „... Auf der Höhe der beiden Falten ist die Haut weiß, *starr, knorpelig, hart.*“

Prot. Z. 388 ex 1914. Friedrich P. „... In den beiden Gelenkbeugen der rechten Hand *derber anzufühlende Wulstungen* der Haut...“

Prot. Z. 438 ex 1814. Wenzel S. „... Der weiße Rand fühlt sich *derb* an“ usw.

Die dritte Eigenschaft, durch die eine typische Strommarke gekennzeichnet ist, beruht in ihrer *Farbe.* Diese Farbe ist zumeist grau, grauweiß, graugelb, schmutzigweiß, manchmal auch gelblichbraun und bräunlich. In äußerst seltenen Fällen gibt es auch eine reingelbe, eine reinbraune, eine rötliche und auch eine schwarze Farbe, welche nicht erst später, sondern von allem Anfange — immediat — in Erscheinung tritt. Dieses zeitliche Moment einerseits und die mit der Fläche der Strommarke bezüglich Ausbreitung übereinstimmende Verfärbung andererseits spricht gegen die Annahme der Entstehungsmöglichkeit aus verändertem Blutfarbstoff. Eine Moulage unseres Museums ist einem Falle nachgebildet, der an einem Finger *drei verschieden gefärbte Strommarken nebeneinander* hatte; eine *graue,* eine *braune* und eine *sattgelbe,* die in ihrem Farbenton an das Gelb der Xanthoproteinreaktion erinnert.

Auch in den Obduktionsprotokollen finden wir die verschiedensten Farben vermerkt, in welchen sich die Strommarken darbieten, wie z. B. kalkigweiß, schmutzigweiß, gelb, braun und die weitere Farbenskala bis violett und schwarz.

Manchmal handelt es sich nur um *Auflagerungen,* oberflächliche Verfärbungen, Schmutz, Niederschläge, welche eine echte Färbung der Haut vortäuschen, sich aber durch Anwendung von Wasser, Benzin und ähnlicher Mittel wegwischen lassen.

Die Betrachtung eines *Profilschnittes* bei Lupenvergrößerung und insbesondere ein Blick ins Mikroskop lehrt, daß die Strommarke ein solides Gebilde ist, daß *Oberhaut und Lederhaut fest aneinandergefügt,* eher zusammengepreßt sind; manchmal findet sich auch ein *enger Spalt* zwischen diesen beiden Schichten, welcher aber nicht von Flüssigkeit, sondern von Gas erfüllt ist.

Auch diesbezüglich finden wir in den Obduktionsbefunden, an deren Erhebung wir uns immer beteiligt haben, wertvolle Aufzeichnungen:

P. Z. 304 ex 1910. Z. verunglückte (220 Volt Drehstrom) am 12. X. 1910. „... Am Daumenballen zeigt sich bei Lupenvergrößerung, daß der Grund der Hautveränderung nicht von der Lederhaut, sondern von einer veränderten *Oberhaut* gebildet ist.“

P. Z. 388 ex 1914. Friedrich P. verunglückte (220 Volt Drehstrom) am 31. X. 1914. „... Ferner zeigt die linke Fußsohle gegen den äußeren Rand hin eine Gruppe von stecknadelstichgroßen, vertieften, schwarzen *Punkten in der Oberhaut.*“

P. Z. 241 ex 1916. Johann P. verunglückte tödlich (110 Volt Wechselstrom) am 26. VII. 1916. „... Auf linker Fußsohle eine kreisrunde, 3 mm Durchmesser besitzende Rötung, in welcher sich dunkelbraune, wie angesengt aussehende, streifige *Oberhautverfärbungen* befinden.“

P. Z. 20 ex 1918. Alois H., durch 5000 Volt tödlich verunglückt am 15. I. 1918. „. . . Beim Einschneiden in die Kuppe des Daumens zeigt sich, daß die beschriebene Veränderung nur die *oberflächliche Hautschicht* betrifft und eine *Abhebung der Haut von der Unterlage nicht besteht* . . .“

Genauere histologische Einzelheiten werden in einer bevorstehenden, gemeinsam mit Professor *Riehl* verfaßten Publikation mitgeteilt werden.

Die vorstehenden Ausführungen über die Konfiguration der elektrischen Strommarke gestatten uns nicht bloß Schlußfolgerungen in diagnostischer Richtung zu ziehen, sondern sie bieten uns auch eine Reihe von Anhaltspunkten für die *ätiologische Fragestellung*. So wie die früher von uns immer betonten Eigenschaften der elektrischen Strommarke in klinischer und pathologisch-anatomischer Hinsicht — wie da sind: Schmerzlosigkeit, Reaktionslosigkeit der umgebenden Gewebe, Zerfall der Gewebe unter dem Bilde einer aseptischen Nekrose, ohne Eiterbildung, ohne septische Erscheinungen oder sonstige Störungen des Allgemeinbefindens, Unversehrtbleiben der in ihrem Bereiche befindlichen Haare, weiche geschmeidige Narbenbildung usw. —, ebenso sprechen die drei von uns heute betonten Eigenschaften, welche die Konfiguration der elektrischen Strommarke ausmachen, dafür, daß es sich bei diesem Gebilde um alles eher als um eine Brandwirkung handelt. Darin wird man noch bestärkt, wenn man auch andere Spuren der Elektrizität, z. B. auf Holz, Leder, Leinwand, Wolle und anderen brennbaren Materialien studiert, auf denen man auch bei intensivster Prägung vergeblich nach Brandspuren suchen würde. Dehnt man dieses vergleichende Studium auch noch auf andere Materialien aus, welche mit Elektrizitätsspuren aus Natur und Technik behaftet sind, z. B. Metalle, Porzellan, Gummi usw., so vermag man auch da eine *Übereinstimmung bezüglich Konfiguration und Morphologie überhaupt* festzustellen: *die Kreisform dominiert*; nebstdem aber gibt es noch Formen, welche aber alle zusammen vom Standpunkte ihres *dynamischen Entstehungsvorganges* — so z. B. auch die konzentrische Zunahme der Konsistenz als Phänomen der Verdichtung — sich mit einer *bohrenden Drehbewegung* der Elektrizität in Einklang bringen lassen. Über diesen Punkt und auch über die einzelnen Spuren selber, welche den Grundstock zu einer *Spurenkunde der Elektrizität*[1, 2]) abzugeben geeignet sind, noch weiter zu schreiben, würde den Rahmen dieses kleinen Aufsatzes weit überschreiten. Auf jeden Fall hat das Studium der Konfiguration der elektrischen Strommarke die Anregung und den Ausgangspunkt zu einer neuen Betrachtung gegeben, welche tief in das Gebiet der Naturwissenschaften hineinreicht.

[1]) „Kann man von einer Elektrophysiographik sprechen?“ Elektrotechnik u. Maschinenbau 1924, Nr. 9.

[2]) „Some new observations and experiments in electricity.“ Proceedings of the Royal Society of medicine 1924, Vol. XVII.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau. — Direktor: Geh.-Rat *Jadassohn*.)

Über 2 Fälle von Bowenscher Krankheit.

Von
Dr. **Joshizo Jamamoto**, Osaka (Japan).

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 6. November 1924.*)

Ehe ich über 2 neue Fälle von *Bowen*scher Krankheit[1]) aus dem hiesigen Material berichte, möchte ich ganz kurz die Fälle anführen, welche seit der ersten deutschen Veröffentlichung *M. Jessners* publiziert und in der Zusammenstellung *Langers* nicht erwähnt sind — es ist dann in diesen 3 Arbeiten das gesamte Material enthalten, das nach unserer Kenntnis in der Literatur[2]) vorhanden ist.

1. *Bowen-Pudor*[3]) (vgl. *Mount*): 61jähriger Mann. Beginn der Erkrankung vor 30 Jahren mit kleinen Papeln auf der Brust. Sehr langsames Wachstum. An Vorder- und Rückseite des Rumpfes zerstreut mehr als 1 Dutzend verschieden große, längliche oder unregelmäßig runde, papulöse, schwachrote, mit festhaftender Kruste bedeckte Efflorescenzen. Die größte in der Brustwarzenregion rechts: 6 Zoll im Durchmesser; oberer Rand deutlich erhaben, derb, aus einzelnen mehr oder weniger konfluierenden Papeln bestehend, unterer Teil schuppend, leicht atrophisch, nicht induriert; im Zentrum Inseln narbigen Gewebes und papulöse Gebilde. In rechter Achselhöhle ein oder zwei leicht geschwollene Drüsen.

2. *Heimann* (vgl. *Mount*): 56jähriger Mann. Vor 9 Jahren „hartnäckige Dermatose" an rechter Halsseite. Gleicht verkrustetem, tubero-serpiginösem Syphilid. Darauf 5—6 schuppende krustöse Efflorescenzen, etwa daumennagelgroß.

3. *Morrow* und *Lee* (vgl. *Mount*): 50jährige Frau. Beginn vor 9 Jahren. 3 Typen Efflorescenzen: a) am Rumpf zahlreiche stecknadelkopf- bis handflächengroße, in der Form variierende Plaques, rot bis gelbrot, wenig infiltriert. An Rändern oder im Zentrum bisweilen Krusten. In Umgebung Schuppung. — b) Derbe,

---

[1]) Die Präparate der beiden Fälle hatte *M. Jessner* auf dem Münchener Kongreß der Dtsch. Dermatol. Ges. ausgestellt.

[2]) Nach Fertigstellung dieser Arbeit sind noch 3 Fälle von *Grütz* (Dermatol. Wochenschr. 1924, Nr. 41/42a) und 2 Fälle von *Arzt* und *Biach* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **148**) mitgeteilt worden.

[3]) Wohl identisch mit Bowens 1915 publiziertem Fall, der ohne Krankengeschichte bei *Jessner* erwähnt ist.

wachsfarbene, glänzende Knoten. Auf einzelnen Teleangiektasien. — c) Schwammige Wucherungen verschiedener Größe, tiefrot, leicht blutend in Scham- und Nabelgegend und auf dem Kopf.

4. *Morrow* und *Lee* (vgl. *Mount*): 52 jähriger Mann. 7 Plaques, rot, schuppend, scharf begrenzt, nicht tief infiltriert an Schulter und Rücken. Darin und an anderen Stellen „rodent-like nodules". An einigen Efflorescenzen zentrale narbige Atrophie.

5. *Korsbjerg* (vgl. *Mount*): 59 jähriger Mann. Beginn vor 9 Jahren als Flecken an rechter Thoraxseite. Dann — sich ihm unterhalb anlagernd — neue Efflorescenzen. Ganze Affektion 10—11 cm, leicht erhaben, besteht aus zwei Teilen: Oberer (ältester) polycyclisch, Rand leicht erhaben, aus runden, verschieden großen, papulösen Elementen bestehend. Papeln exsudativ schuppend, rot bis weißlich, einzelne zentral gedellt. Randhaut blaßrot, nicht narbig. Unterer Teil: polycyclischer Rand breiter, ebenfalls aus zum Teil konfluierenden Papeln bestehend. Papeln bedeckt mit dicken, feuchten, graugelben Schuppen. Unter ihnen erodierte feuchte Oberfläche. Lymphdrüsen o. B.

6. *Savatard*: 52 jährige Frau. Seit 13 Jahren Herd an der rechten Hüfte; zuerst roter Fleck, sehr langsam gewachsen, einmal excidiert, dann wiedergekommen; sehr ähnlich serpiginösem Syphilid.

7. *Rinaldi*: 68 jähriger Mann. Seit 1 Jahre auf der rechten Hand soldogroße, scharf umschriebene Plaque. Hornschicht darüber stark verdickt, durch Serum krustös, fehlt im Zentrum. Darum linsengroße papulöse Bildungen. In rechter Achselhöhle vergrößerte harte Drüse. Hatte auf linker Hand früher ähnliche Erkrankung, vor 4 Jahren operativ entfernt.

8. *Ferrand* und *Rabeau*: 60 jährige Frau. Beginn vor 10 Jahren mit schuppenden Flecken. Am Oberschenkel auf handtellergroßem, kaum infiltriertem Bezirk hyperkeratotische und krustöse Erhebungen. Daneben, disseminiert, etwa 15 kaum erhabene schuppende und krustöse Efflorescenzen, nur an der Stirn eine wie ein Keratoma senile aussehende Plaque, keine Drüsenschwellung.

9. *Louste, Thibaut* und *Barbier*. 45 jährige Frau. Beginn der Erkrankung in der Lendengegend vor 25 Jahren, in der Schamgegend vor 2 Jahren; mitunter starker Juckreiz. Wiederholt ohne Erfolg (als Lichen) bestrahlt. a) In der Lendengegend rechts neben Wirbelsäule in einem umschriebenen dünnen, glänzenden, etwas atrophischen Herd (Röntgenwirkung?) 2 größere und 4 kleinere Efflorescenzen. Größere: 1 bzw. 1,5 cm im Durchmesser, rund bzw. polycyclisch, flachpapulös, hart, — ohne tiefere Infiltration — scharf abgesetzt, rosa bzw. rötlich, mit feinen Schüppchen bzw. Schuppenkrusten bedeckt. Schuppen leicht entfernbar, darunter wenig erosive Oberfläche. Kleinere: Linsen- bis erbsengroß von mehr grauer Farbe. Schuppen stärker adhärent, fast keratotisch.

b) In der Regio pubica großerbsengroße, stark hyperkeratotische Efflorescenz. Inguinaldrüsen nicht vergrößert. Keine Keratoma senilia im Gesicht. Wassermann negativ.

10. *Back*: 44 jähriger Mann. Ovalär angeordnete, warzenförmige Gebilde an rechter Schulter. Sehr chronischer Verlauf. Keine Drüsen.

11. *Martinottis* 3. Fall: 73 jähriger Mann. Beginn vor 38 Jahren als kleiner, roter, flacher Herd in Sternalgegend, bis vor 1 Jahr stationär, seitdem wachsend. Status: Unregelmäßig ovaler Herd; untere Hälfte scharf begrenzt, gerötet, auf Rändern multiple lentikuläre und miliare Erosionen bezw. Krusten, in der Mitte weniger; obere Partie nicht so scharf begrenzt, nicht so gerötet, zeigt außer kleinen Erosionen im Zentrum rundes Ulcus um tumorartiges, erbsengroßes, erodiertes Gebilde. Keine Schmerzen.

12. *Martinottis* 4. Fall: 52 jähriger Mann, früher Psoriasis. Seit Kindheit linsengroßer, roter, glatter, nicht juckender Fleck in Leistengegend; sehr langsam gewachsen; Ränder wurden polycyklisch, Oberfläche wurde bedeckt mit sich immer wieder erneuernden Krusten. Status: 6—7 cm langer, 3—4 cm breiter, rötlicher, ebener Plaque mit polycyklischen, erhöhten Rändern. Stellenweise bräunliche Krusten, stellenweise leichte Infiltration darunter, stellenweise weißlich-atrophische Bezirke.

Ich habe hier nur diejenigen Fälle angeführt, die von den Autoren auch nach dem histologischen Befund, ohne den eine Diagnose unmöglich ist, als „Bowensche Krankheit" bezeichnet sind[1]), und die fortgelassen, bei denen die Vermutungsdiagnose „Bowen" gestellt, eine mikroskopische Untersuchung aber nicht vorgenommen wurde [vgl. z. B. Fälle von *v. d. Hoop* und *Mount*[2])]. Ich möchte mich dabei auf eine Kritik der Fälle nicht einlassen. Wir wissen bisher über die Klinik der Erkrankung noch viel zu wenig, um den einzelnen Fall darauf prüfen zu können, ob er tatsächlich als Bowen aufzufassen ist, ob ein anderer „präcanceröser" Zustand vorliegt, oder ob es sich um eine atypische Form eines oberflächlichen beginnenden Epithelioms handelt. Vor allem müßten dazu außer den Beschreibungen Mikrophotogramme oder Zeichnungen der histologischen Präparate der Fälle vorliegen, die mir von fast all diesen nicht zugänglich waren. Wirklich gute und instruktive gibt es bisher, soweit ich sehe, wohl überhaupt nur in den Arbeiten *Bowens* und *Dariers*. Aus den gleichen Gründen hätte auch *Ducrey* auf eine Kritik der *Jessner*schen Fälle verzichten und ihre Bowen-Natur nicht wegen einiger, von den bis dahin beschriebenen abweichender, klinischer Merkmale und auf Grund des Vorhandenseins vereinzelter Riesenzellen in der Infiltrationszone eines der Fälle bezweifeln sollen. Die klinische Erscheinungsform der Bowenschen Dermatose ist so wechselnd, daß wegen des Sitzes oder Aussehens der Erkrankung ein Zweifel an den *Jessner*schen Fällen nicht zu begründen ist. Histologisch aber kommt es hierbei nicht auf die Zusammensetzung des Infiltrats im Papillarkörper an — in dem vereinzelte Riesenzellen durch Zugrundegehen irgendwelcher Elemente aufgetreten sein können —, sondern auf die Struktur des Epithels. Und diese war in beiden Fällen typisch.

Eigene Fälle: 1. 64 jähriger Mann (Priv.-Pat. *Jadassohns*). Seit 10 Jahren langsam wachsender, gelblich-rötlicher, glatter, erst seit 2 Jahren an einer Stelle schuppender Herd an der Brusthaut. Früher Lues, kombiniert behandelt. Wasser-

[1]) Ich bin nicht sicher, ob auch die Fälle von *Heimann* und *Korsbjerg* histologisch untersucht sind; *Mount* gibt darüber nichts an, die Originalarbeiten waren mir nicht zugänglich.

[2]) Die von *C. Ducrey* über den histologischen Befund des *Mount*schen Falles gegebene Beschreibung bezieht sich nicht auf *Mounts*-Fall, sondern ist eine Zusammenfassung *Mounts* über die früher publizierten Bowen-Fälle.

mann vor 2 Jahren negativ. Status: Am Ansatz der rechten 4. Rippe an das Brustbein ein etwa zweimarkstückgroßer polycyklisch und scharf begrenzter gelblich-rötlicher Herd, nur wenig erhaben (in der Randpartie stärker als im Zentrum). Oberfläche glatt bis auf eine leicht hyperkeratotische Stelle in der Mitte unten.

Sonst außer Pockennarben Haut o. B. Magenbeschwerden, angeblich Subacidität. Neuerliche Magenuntersuchung verweigert. Probeexcision aus der ein wenig hyperkeratotischen Stelle oval über den Rand.

Histologisch: Epithel der Umgebung normal breit, mit einzelnen flachen Retezapfen; wird am Rande der Affektion, etwa auf das Dreifache des Normalen, breiter, sendet stellenweise unregelmäßige, plumpe, überall scharf abgesetzte Zapfen gegen das Corium. Nach dem Zentrum des Herdes zu Epithel wieder schmäler, Retezapfen auch hier unregelmäßig. — Hornschicht über dem am stärksten verbreiterten Teil des Epithels unregelmäßig stark verdickt, stellenweise stark parakeratotisch, enthält außerordentlich viel mannigfach gestaltete größere und kleinere Kernmassen, darunter auch große verklumpte Kerne und wenig Corps ronds. Nach dem Zentrum der Affektion zu Hornschicht wieder schmäler, Kerngehalt erheblich geringer. Epithel im ganzen „unordentlich", „durcheinandergewürfelt", am meisten wiederum an den Randpartien. Hier fallen besonders auf (vgl. Abb. 1): die verschiedene Größe der Zellkerne, große Zellen mit mehr oder weniger großen verklumpten Kernen, fast alle von einer Vakuole umgeben, reichlich Mitosen z. T. von enormer Größe, sowie wenige Corps ronds und corps-rondsartige Gebilde. Intracelluläres Ödem reichlich, intercelluläres Ödem fehlt fast ganz; Intercellularbrücken fast überall erhalten (vgl. Abb. 2). Nach dem Zentrum zu große verklumpte Kerne und intracelluläres Ödem immer wieder vorhanden, aber nicht so auffallend wie in der Randpartie. Unterhalb des Epithels eine am Rande sehr starke und breite, nach dem Zentrum zu schwächere und schmälere Infiltration, zumeist Rundzellen, stellenweise auch reichlich Plasmazellen. Infiltrat aus Rund- und Plasmazellen umgibt auch mehr oder weniger stark die erweiterten Gefäße und die Drüsen bis in die Subcutis.

2. 53jährige Frau; vor 1 Jahr wegen Uteruscarcinom operiert (histologisch gewöhnliches Ca des Corpus uteri). Seit 5 Jahren bemerkt Pat. ca. pfenniggroße gelblich-bräunliche schuppende Stelle am linken Oberschenkel. Nächste Umgebung dieser kaum erhabenen und infiltrierten Plaque in einer Breite von ca. 2 mm rosafarbig. Leichtes Jucken. Excision im Gesunden.

Histologisch (ovalärer Ausschnitt über den Rand): Affektion setzt sich hier nicht so scharf ab wie im vorigen Fall. Epithel wird nach der erkrankten Partie zu etwas unregelmäßig bezüglich Anordnung und Retezapfen. Umgebende Hornschicht normal breit, stellenweise etwas abgeblättert, wird über dem Krankheitsherd z. T. stark verbreitert und lamellös; darin nur stellenweise Parakeratose mäßigen Grades, einzelne unregelmäßig gestaltete Kernmassen, dagegen recht reichliche corps-ronds-artige Gebilde (vgl. Abb. 3). Epithel an erkrankter Partie verbreitert, nach dem Corium zu überall scharf abgesetzt, „unordentlich", „durcheinandergewürfelt", mit ungleich großen Kernen; besonders fallen wieder die großen, sehr unregelmäßigen, verklumpten, von einer Vakuole umgebenen Kerne auf, mehr oder weniger zahlreich im ganzen Krankheitsherd. Mitosen und Riesenmitosen weniger häufig als bei Fall 1, nur vereinzelt Corps ronds. Nirgends intercelluläres Ödem; intracelluläres an vielen Stellen sehr ausgeprägt. Im Papillarkörper Infiltration, hier mit viel weniger Plasmazellen als im 1. Falle, sehr verschieden stark, in ihrer Stärke nicht stets korrespondierend mit dem Grad der Verbreiterung des Epithels. An der in Abb. 3 gezeichneten Stelle des Präparates

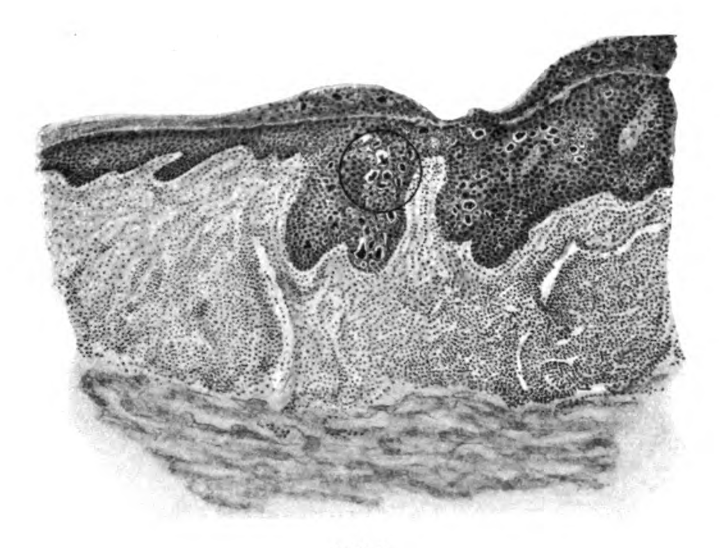


Abb. 1.

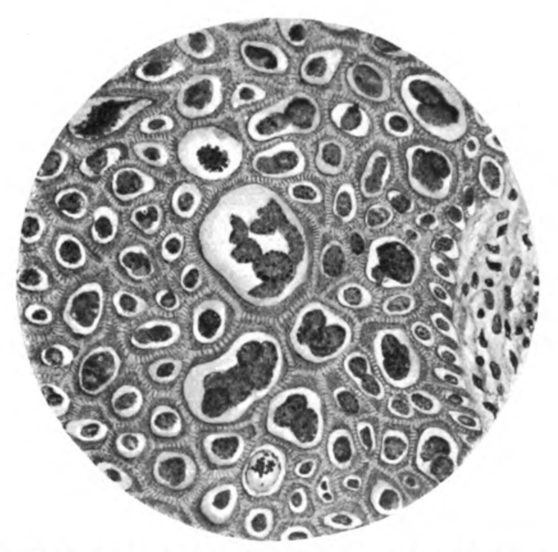


Abb. 2. Durch Kreis umgrenzte Stelle aus Abb. 1 bei Öl-Immersion.

Infiltration besonders schwach. Auch hier, wenn auch mäßig und verschieden stark, um die im tieferen Corium gelegenen Gefäße und Drüsen Infiltrate.

Klinisch bieten beide Fälle keine Besonderheiten. Derartige Formen Bowenscher Krankheit sind bekannt (vgl. das bei *M. Jessner* über die „auffallende Breite der klinischen Erscheinungsform" Gesagte). Sie sind allerdings in unseren beiden Fällen sehr unscheinbar, und ich gehe wohl nicht fehl in der Annahme, daß solche, sehr lange in präcancerösem Zustand verharrende *Bowen*-Dermatosen nicht so selten sind, wie es bisher den Anschein gehabt hat. Zu erwähnen wäre nur bei Fall 2 das Carcinom des Uterus.

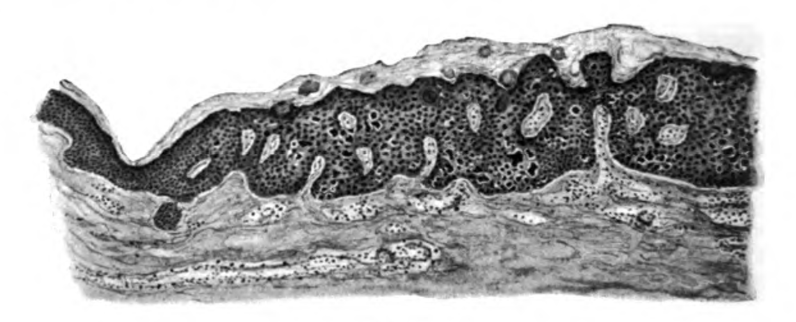


Abb. 3.

Histologisch sind sie völlig charakteristische Fälle Bowenscher Krankheit im präcancerösen Stadium. Auch hierbei kann ich auf das verweisen, was *M. Jessner* 1921 über die mikroskopischen Veränderungen gesagt hat. *J.* steht jetzt, was ich besonders in Hinsicht auf die Diskussionen über die Bowen-Frage in Amerika, Wien, Florenz betonen möchte, auf folgendem Standpunkt: Die *einzelnen* Alterationen des Epithels (das „Unordentliche", das „Durcheinandergewürfelte", die „Clumping"-Kerne, das intracelluläre Ödem, die dyskeratotischen Zellen, die Mitosen und Riesenmitosen) bzw. mehrere von ihnen kommen sicher auch bei anderen Hautaffektionen (Epitheliome, Paget, Keratoma senile, Verruca, Darier, Molluscum contagiosum, Xeroderma pigmentosum, Röntgen- und Arsen-Hyperkeratosen) vor; *die Vereinigung all dieser aber*, vor allem die Häufung der großen verklumpten Kerne ist das, was die Bowensche Dermatose charakterisiert, und was man sonst nur noch bei einigen gewissermaßen „experimentell" hervorgebrachten präcancerösen Zuständen, bei dem Vorstadium des Teerkrebses der Maus (*Bloch* und *Dreyfuss*) und bei epitheliomatös degenerierenden Röntgen-Hyperkeratosen antrifft.

Literatur.

cf. bei *Jessner, M.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 361 und *Langer*, Dermatol. Wochenschr. **78**. 1924. Außerdem *Back*, Wiener dermatol. Ges., Sitzung v. 13. III. 24; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **13**, 35. — *Bloch* und *Dreyfuss*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 6. — *Ducrey, C.*, La dermatosi praecancerosa del Bowen. Roma 1923. — *Ferrand* und *Rabeaud*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1923, Nr. 7, S. 343. — *Hoop, E. van der*, Acta dermato-venereol. **3**, 286. 1922. — *Korsbjerg*, Hospitalstidende **62**. 1919 (zitiert nach *Mount*). — *Louste, Thibaud* und *Barbier*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. **1**, 6. 1924. — *Martinotti*, XX. Kongreß d. Italien. Dermatol. Ges., Florenz 1923, Kongr.-Ber. S. 60 — *Morrow* und *Lee*, Journ. lat. dis. **36**. 1918 (zitiert nach *Mount*). — *Mount*. Arch. of dermatol. a. syphilol. **4**, 769. 1921. — *Rinaldo*, Arch. ital. di chirurg, **8**. 1923; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **11**, 132. — *Savatard*, Brit. journ. of dermatol. **35**, 405. 1923. — Wiener dermatol. Ges., Sitzung vom 6. XII. 1923; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **12**.

(Aus der Dermatologischen Klinik in Göttingen. — Direktor: Prof. Dr. *E. Riecke* und aus dem Pathologischen Institut in Marburg. — Direktor: Prof. Dr. *M. Versé.*)

Über einen Fall von Lepra tuberosa mit besonderer Berücksichtigung der Histopathologie.

Von

Dr. Heinz-Gerhard Riecke,

Assistent am Pathologischen Institut Marburg.

Mit 3 Textabbildungen [1]).

(Eingegangen am 18. Oktober 1924.)

Angesichts der Seltenheit von Lepraerkrankungen in Deutschland dürfte die Veröffentlichung eines jeden längere Zeit beobachteten Falles immer noch geboten sein, namentlich unter dem Gesichtspunkt, daß dadurch weitere Beiträge zur Klärung der noch strittigen Fragen, besonders in der Histopathologie, geliefert werden können. Auch klinisch bot die von uns beobachtete Kranke Besonderheiten: eigenartige Pigmentverschiebungen der Haut im Bereich der Ellenbogen und des Gesichtes mit folgender Schwellung dieser Partien, auffallende circumscripte Anetodermien an den Oberarmen sowie eine im Verlauf der Erkrankung auftretende Kyphose der Brustwirbelsäule, welche sicher nicht tuberkulöser Natur war.

Krankengeschichte. 28jährige, in Hamburg geborene Kranke, bis zum 10. Lebensjahre in Argentinien. 14jährig erstmalig menstruiert, regelmäßig, 3—4tägig, mäßig stark; seit 6 Jahren zunehmendes Versiegen der Blutungen.

Beginn des Hautleidens im 13. Lebensjahr mit weißen Flecken am rechten Ellenbogen. Einige Jahre danach Schwellung und Rötung des rechten Vorderarmes, der rechten Hand und des Gesichtes; nach Jahresfrist daselbst bräunliche Flecke und Knoten. Wiederum 1 Jahr später am linken Arm und am Thorax analoge Erscheinungen. Seit 1915 Nasenbeschwerden, sonst subjektives Wohlbefinden im allgemeinen. Behandlung mit Tuberkulin, Hefe und Röntgen. Einmal war WaR. positiv, Salvarsan brachte, wie die frühere Behandlung, keine Besserung. Vorstellung der Kranken Januar 1919 in der Med. Gesellschaft in Göttingen durch Prof. *Riecke* mit der Diagnose *Lepra tuberosa et maculosa*, Leontiasis, Anetodermia circumscripta, außerdem Xanthoma planum palpebrarum.

Befund: Auffallend dichtes und langes Kopfhaar, Seborrhöe. An der Stirn fingerbreite, diffuse, bräunlichrote Verfärbung, sowie Verdickung der Haut mit vertiefter Furchenbildung. An Glabella und Augenbrauen Knoten von Erbsen- bis Bohnengröße. Augenbrauen fehlen. Cilien spärlich. Augenbefund normal. Neben und unter den inneren Augenwinkeln fingernagelgroße strohgelbe, plane

[1]) Die farbigen Originale konnten aus technischen Gründen leider nur in Schwarz-Weiß wiedergegeben werden, wodurch ihre Deutlichkeit natürlich erheblich beeinträchtigt worden ist.

Einlagerungen. Die mittlere Gesichtspartie von zahlreichen hirsekorn- bis pflaumengroßen Infiltraten eingenommen, die am Nasenrücken und am Mund zu unregelmäßig höckerigen Erhabenheiten konfluieren. Die Haut darüber bläulichrot verfärbt, starke Furchung, namentlich am Mundwinkel und an der Nase. Über den Knoten und auch zwischen denselben dilatierte Gefäßcapillaren. Am Hals und den seitlichen Rückengegenden gelbbräunliche Verfärbung, an beiden Mammae diverse gelbbraunrote Knötchen und Knoten. Am rechten Oberarm gelbbraune, flache Infiltrate neben streifen- und scheibenförmigen gelbroten Flecken, ebenso am Vorderarm mit einigen Knoten daselbst. Am linken Arm etwa dasselbe Bild. Beide Handrücken diffus ödematös und cyanotisch. In den Palmae Schwielenbildung. An den unteren Extremitäten diffuses Ödem beider Fußrücken und gelbrote, follikuläre Herde. Körpergewicht 58 kg. Körpergröße 1,70 m.

2 Monate später erysipelartige Schwellungen im Gesicht. Geringe Sensibilitätsstörungen für taktile und thermische Reize namentlich an den Extremitäten. Chronische Rhinitis. Im Gesicht klassische Leontiasis, am übrigen Körper Vermehrung und Zunahme der Infiltrate. Am rechten Oberarm bläulichrote, atrophische Herde mit dünner, gefältelter Epidermis. Jetzt auch gelbbraunrote Verfärbungen an den unteren Extremitäten; im Bereich der Fußgelenke Ödeme. An den Außenseiten der Fußrücken bläulichrote, flache Knötchen, rechts ein bohnengroßes nierenförmiges, schmierig belegtes Ulcus. An sämtlichen Endphalangen der Zehen diffuse Cyanose.

Verlauf: Juli 1919 auffallende Spontaninvolution fast aller Erscheinungen; August 1919 unter heftigen Schmerzen auftretende Kyphose der Brustwirbelsäule. Im Röntgenbild ventrale, scharfe Einknickung in der Höhe des 8. bis 9. Brustwirbels mit Schwund der Zwischenwirbelscheibe. 1922 starke Zunahme aller Erscheinungen, beiderseits in der Masseterengegend deutliche talergroße Eindellung. Knoten an Helix und Antihelix, inneres Ohr normal. Ödem der Hände verschwunden, aber bläulichrote diffuse Verfärbung daselbst, Fingermuskulatur nicht atrophisch. An den Innenflächen der Oberarme circumskripte schlaffe Atrophien. An beiden Unterschenkeln und Fußgelenken mehrere bis handflächengroße, mit stinkenden graugrünen Massen bedeckte geschwürige Defekte; symmetrisch an den Außenseiten der großen Zehen je ein talergroßes derartiges Geschwür. Blutbefund: Blut auffallend dunkel, schnell gerinnend. Erythrocyten 3,52 Millionen. Keine Poikilo- und Anisocytose. Hämoglobingehalt 45% (*Sahli*). Leukocyten 6400. Neutrophile 73%. Lymphocyten 23%. Große Mononucleäre 1%. Übergangsformen 3%. Eosinophile: keine.

WaR.: starke Eigenhemmung.

Neben chronischer Rhinitis links vom Septum unten zwei höckrige Knoten. Epiglottis, Plicae ary-epiglotticae, Aryknorpel und Taschenbänder infiltriert, graurot, nicht ulceriert. Stimmbänder verdickt, Vox rauca. Geringe Empfindlichkeit der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut (gekürzter Befund vom 19. I. 1923 Prof. *Lange*). Oberflächensensibilität für alle Berührungsqualitäten herabgesetzt. Leprabacillen im Nasensekret und im Geschwürseiter nach *Baumgarten* reichlich, dagegen nicht im Schweiß, im Urin und in Hautschuppen nachweisbar.

Zur histologischen Untersuchung gelangten größere frischere und ältere Knoten, Flecken und Atrophien, Formol, Paraffin. Färbung: Hämalaun pur und mit Eosin, Pikrinsäure, *van Gieson*, elastische Fasern nach *Pranter*, polychromes Methylenblau und Methylgrün-Pyronin. An Gefrierschnitten Fettfärbung mit Scharlachrot und Sudan, sowie kombinierte Fett- und Bacillenfärbungen mit Sudan-Carbolfuchsin.

Frischer Knoten (bei schwacher Vergrößerung, Seibert Okul. I und Obj. II): Inmitten des Schnittes flachkugelige Protuberanz des Epithels entsprechend dem

Cutisinfiltrat, Papillarschicht völlig verstrichen, nur am Rand stellenweise Andeutung von Papillenentwicklung, ziemlich dichte Cutisinfiltration in größeren und kleineren Zellkomplexen, vom Epithel getrennt durch schmale zellarme Bindegewebszone. In der Umgebung des Tumors geringes Infiltrat, namentlich um Blutgefäße und Drüsen der Haut.

Stärkere Vergrößerung (Okular III und Obj. VII): Die wenig verdickte Hornschicht in einzelnen Lagen dehiszent; Körnerschicht fehlt, Stratum spinosum 2—3reihig. Normal pigmentierte Basalzellenschicht nicht durchweg erhalten, Grenze zwischen Epithel und Cutis geradlinig. Das Granulom besteht aus einer im allgemeinen gleichmäßig dichten Einlagerung von meist spindelförmigen Zellen in spärliches bindegewebiges Stroma. Bindegewebiges und elastisches Gewebe um die das Granulom durchsetzenden Blut- und Lymphgefäße deutlich vorhanden, sonst spärlich. Die Hauptmassen des Infiltrates bilden Zellen, die in einem protoplasmareichen Zelleib einen großen runden oder ovalen Kern enthalten mit locker gebautem Chromatingerüst, in welchem mehrere Kernkörperchen deutlich vorhanden. Es sind junge Granulationsgewebszellen. Neben gut erhaltenen Kernen fallen Kerndeformierungen auf in Gestalt linearer kolben- und hantelförmiger sowie halbmondähnlicher Figuren; auch geschrumpfte, eckige, stellenweise zerbröckelte Kerne, das Chromatin besonders stark mit den Kernfarbstoffen tingiert; dabei starke Vakuolisierung des Zellprotoplasmas; ihre Reichhaltigkeit bedingt die auffallend schaumförmige, wabenartige Beschaffenheit des Granuloms. Alteration der Kerne und des Zellprotoplasmas offenbar aneinander gebunden. Zunächst treten in diesen Zellen nur einzelne kleine Vakuolen auf, sich bald vergrößernd, so daß oft eine einzige große Hohlraumbildung besteht mit am Rand nur noch weniger Kernsubstanz. Im Protoplasma solcher Zellen eben noch ein feines schmales Netz mit den geschilderten Vakuolen in seinen Maschen.

Sonst noch spärliche Lymphocyten meist um die Blutgefäße und am Rand des Granuloms. Mastzellen zahlreicher als Plasmazellen vorhanden; keine Riesenzellen. Die Gefäßendothelien oft stärker geschwollen, zum Teil von der Wandung abgelöst, vereinzelt in ihnen Vakuolenbildung; Mitosen in den geschilderten Zellarten selten.

Bei Färbung nach *Baumgarten* großer Reichtum an rotgefärbten Stäbchen in allen Zonen des Granuloms. (Ein Vorteil der von *Yamomoto* angegebenen Färbung mit 5proz. Höllensteinlösung mit folgender Reduktion in 2% Pyrogallol bzw. 1% Tannin, wobei die Tuberkelbacillen eine schwarze, die Leprabacillen eine helle Farbe annehmen sollen, bestand gegenüber der üblichen Baumgartenschen Methode nicht.) Neben einzelnen Exemplaren Gruppen und Haufen solcher Mikroorganismen; Zigarrenbündelformen. Neben Stäbchen auch körnige, teils amorphe Massen zusammengesinterter Bacillen, nur durch ihr Rot als solche erkennbar. Der größte Teil der Bacillen sicher intracellulär, doch stellenweise auch im Zwischengewebe. Im subepidermalen Gewebsstreifen Bacillen, wenn auch spärlicher; im Epithel fehlen sie, dagegen finden sich Bacillen in dem das Granulom umgebenden fast normalen Cutisgewebe.

Im *älteren Knoten* erstreckt sich das Infiltrat weiter in die Peripherie und in die Tiefe bis auf die Subcutis; Epithel annähernd normal, Papillarschicht verstrichen. Reichlicher Bacillengehalt, auch in der Subcutis.

Im *atrophischen Fleck* ist das Epithel verschmächtigt, die Papillarschicht verstrichen, subepithelialer Streifen breiter, von reichlichen Lücken durchsetzt, stellenweise mit Endothelbelag. Zellinfiltration wie im Granulom locker eingelagert, elastische Fasern schwach vorhanden. Bacillen überall in mäßiger Menge.

Um die Beziehung der Bacillen und Zellen näher zu studieren, wurde nach dem Vorgange von *Gotthold Herxheimer* kombinierte Fett- und Bacillenfärbung auch in unserem Falle vorgenommen, und dabei trat der überaus große Reichtum

von Leprabacillen besonders schön zutage. Allerdings fanden sich die meisten Bacillen als kleine rotgefärbte kurze Stäbchen und Körnchen, die teils in den Vakuolen, teils in dem lipoid degenerierten Zellprotoplasma lagen. Manche Vakuolen erschienen aber auch leer und zeigten nur eine schwach gelbrötliche Tönung, zuweilen auch rot gefärbte Körnchen an der Peripherie. Wohlerhaltene Stäbchen namentlich in den oberen und benachbarten Partien der leprösen Herde, meist einzeln voneinander gut abgrenzbar, dann auch in den Gefäßwänden, in denen aber auch öfters ganze Haufen lagen. Im allgemeinen ließ sich feststellen, daß die Formveränderung der Bacillen offenbar Hand in Hand mit einer solchen der lipoid und vakuolig degenerierenden Zellen ging. Ob *alle* derartig veränderten Zellen von den Adventitialzellen — wie es *G. Herxheimer* annimmt — abstammen, läßt sich auf Grund unserer Befunde nicht sicher entscheiden. Immerhin erwies sich auch hier die Fettfärbung von großem Vorteil, da sie jüngere Stadien der Fettdegeneration besonders deutlich zum Vorschein brachte, wie sie in mit Hämatoxylin-Eosin oder ähnlich gefärbten Präparaten wohl kaum so deutlich zur Geltung kommen. In jüngeren perivasculären Infiltraten ließ sich allerdings die Entstehung der Leprazellen aus Adventitialzellen gut verfolgen (Abb. 1). Diese Zellen werden größer, protoplasmareicher und färben sich mit Sudan gelbbraun.

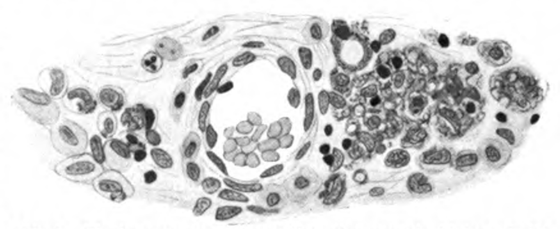


Abb. 1. Wucherung von Adventitialzellen um ein kleines Gefäß in der Subcutis. Fettinfiltration und Vakuolenbildung in diesen Zellen. (*Seibert*, Okul. VI, Obj. 5). Hämatoxylin-Sudan-Färbung.



Abb. 2. Endothelzellen eines capillaren Gefäßes der Cutis mit bacillenhaltigen Vakuolen. Bacillen als gut erhaltene Stäbchen, teils in Zerfall, sichtbar. Stellenweise verfettete Bezirke und Vakuolen in den Zellen. (*Schütz*, Okul. IV, Oel. Immers. I, 16).

Und zwar erscheint diese Färbung als Mantel um eine oder mehrere Vakuolen in einer Zelle, deren Grenzen scharf gegen die Umgebung abgesetzt sind. Dann aber kommt es zur stärkeren Vakuolenbildung, die einzelnen Zellgrenzen werden unklar, verwaschen, schließlich entsteht ein großes Zellkonglomerat, das sich teils diffus gelbbraun färbt, teils aber auch mehr feinkörnig erscheint mit dunkel gefärbten, verschieden gestalteten Kernen zwischen den Vakuolen. Letztere heben sich durch ihre scharfe Begrenzung von jenen deutlich ab, stellenweise zeigen sie auch einen mehr gelblichen Farbton und lassen bei Bacillenfärbung mitunter noch Bacillentrümmer erkennen. Vakuolenbildung auch in den Bacillenhaufen, die als eng zusammenliegende rotgefärbte Stäbchen häufig anzutreffen sind; eine solche fand sich an verschiedenen Stellen auch in den Endothelien von

Gefäßen, wobei die Haufen meist aus rotgefärbten Körnchen bestanden und einzelne solcher Zellen eine schwach gelbliche Färbung aufwiesen (Abb. 2). Cholesterin konnte mit dem Polarisationsapparat in den Präparaten nicht nachgewiesen werden.

Es liegt hier mithin ein klinischer Fall von *Lepra tuberosa* vor, dem sich nur unwesentliche Symptome der nervösen Form beigesellen. Bemerkenswert ist die Konstanz der Knotenbildungen im Gesicht, an den Mammae und an den Armen, welche bis zum Tode (siehe Nachtrag) bestanden und denen neue Herde sich während der ganzen jahrelangen Beobachtungszeit kaum hinzugesellten. Auffallend reichliche Hyper- und Apigmentierungen an Stamm und Extremitäten. An Stelle makulöser Herde an den Innenseiten der Oberarme entstehen Hautatrophien, welche völlig dem Bilde der Anetodermia maculosa gleichen. Kopfhaar bis zum Tode auffallend lang und dicht. Mit der Zeit zunehmender Stridor. Der klinische Kehlkopfbefund besteht nur in mäßigen Gewebsverdickungen im Larynx ohne Ulceration; erst der Sektionsbefund deckt hochgradige strikturelle Verengerung des Larynx in ein starres Rohr auf. Sehr auffällig ist die ganz unter dem Bilde eines Gibbus verlaufende Wirbelaffektion. Hochgradige Ulcerationen in weiter Verbreitung an den unteren Extremitäten mit reichem Bacillengehalt. Mikroskopisch gelang leicht der Nachweis von Leprabacillen im Nasensekret, in Geschwürsabstrichen sowie im Tumorgewebe.



Abb. 3. Endothelzelle mit einer bacillenhaltigen Vakuole in einem kleinen capillaren Gefäß der Cutis, anscheinend in Ablösung begriffen. Gegenüber eine zweite Endothelzelle mit einer bacillenhaltigen Vakuole noch in situ. (*Seibert*, Okul. III. Oel. Immers. I, 12. Carbol-Fuchsin-Sudan-Hämatoxylin-Färbung.

Die Ansicht *G. Herxheimers* über die Histogenese der Leprazellen erhält eine Bestätigung durch die japanischen Forscher *Chuma* und *Guja* insofern, als sie in ihren Versuchen mit Vitalfärbungen die starke Beteiligung der Histocyten in leprösen Infiltraten und deren phagocytäre Eigenschaften sicher feststellen konnten. Ob aber alle leprösen Epitheloidzellen aus ihnen abzuleiten sind und ob daneben nicht noch andere Zellen (Bindegewebszellen) bei der Entstehung von Lepromen mitwirken, lassen sie noch unentschieden. Daß auch entgegen der Annahme *G. Herxheimers* die Endothelzellen ähnliche Veränderungen eingehen können, wurde oben gezeigt. Nur sind diese Befunde nicht häufig. Offenbar werden die zerfallenden Bacillen und Zellen von den Gefäßwänden leichter abgelöst und mit dem Saftstrom abtransportiert, so daß vorgeschrittenere Stadien der Zelldegeneration kaum beobachtet werden, wie es bei den im Bindegewebe liegenden Zellen der Fall ist (Abb. 3). Im übrigen kann auf Grund unserer kombinierten Fett- und Bacillenfärbungen *G. Herxheimer* dahin beigepflichtet werden, daß alle die bei der Lepra

von den Autoren geschilderten eigentümlichen Gebilde (Virchowsche Zellen, Globi, Gloea) nur verschiedene Zustandsbilder entsprechend der vorgeschrittenenen Zell-Bacillendegeneration darstellen.

Wir kommen demnach betreffs der Verhältnisse der die Leprome bildenden einzelnen Zellelemente zu folgenden Schlüssen.

1. Der Aufbau der Leprome in der Haut besteht vornehmlich aus Zellen vom Granulationstyp, wobei die Adventitialzellen offenbar eine besondere Rolle spielen. Aus den Granulationszellen entwickeln sich die „Virchowschen Zellen".

2. Auch Endothelzellen zeigen typisch lepröse Veränderungen; nur sind in ihnen diese Befunde seltener, da das zugrunde gehende Zellmaterial bald abgestoßen und abtransportiert wird, im Gegensatz zu den Zellinfiltraten der Gewebe.

3. In den Geweben kommt es infolge Anhäufung der degenerierenden Granulomzellen zu jenen Globiformen, die schließlich mit dem Auftreten der bei weiterem Zerfall entstehenden Gloea ihrer endgültigen Auflösung entgegengehen.

4. Cholesterin ließ sich in den leprösen Affektionen nicht optisch nachweisen. Die vorhandenen Fettsubstanzen waren sämtlich nicht doppeltbrechend.

Nachtrag.

Beim Abschluß der Arbeit ist die Kranke ohne greifbare Ursache (vielleicht an Erstickung infolge der Lepromentwicklung im Kehlkopf?) plötzlich zugrunde gegangen. Bei der im Pathologischen Institut zu Göttingen ausgeführten Sektion, der ich beiwohnen konnte, wurden keine weiteren leprösen Veränderungen an den übrigen inneren Organen makroskopisch gefunden. Auch in der Wirbelsäule fanden sich keine Knotenbildungen; die Bandscheibe fehlte an der betreffenden oben erwähnten Stelle, die Wirbelkörper waren knöchern vereinigt. Das Lumen im Kehlkopf war nur noch soweit durchgängig, daß eben ein Bleistift hindurchgeführt werden konnte. Eine nähere Mitteilung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde soll später erfolgen.

Literatur (auszugsweise).

[1]) *Cederkreutz*, Leprastudien, angeschlossen an einige histologische Beobachtungen bei Lepra tuberosa. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **128**. 1921 (Literatur!). — [2]) *Chuma* und *Gujo*, Eine histologische Untersuchung über das Leprom mittels Vitalfärbung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**. — [3]) *Herxheimer, G.*, Über die Leprazellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**. — [4]) *Müller*, Über die sog. fremddienliche Zweckmäßigkeit und die menschliche Pathologie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**, 328. — [5]) *Riecke, H. G.*, Ein Beitrag zur Kenntnis der Lepra. Inaug.-Diss. Halle 1922. — [6]) *Yamamoto*, Eine Silberimprägnationsmethode zur Unterscheidung von Lepra- und Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **47**, Heft 5.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und Poliklinik München. — Direktor: Prof. Dr. *Leo von Zumbusch*.)

Zur Frage der Histologie der Typhus- und Paratyphusroseolen.
[Schlußwort zu der Diskussion mit E. Fraenkel[1]).]

Von
Prof. A. Poehlmann.

(Eingegangen am 10. November 1924.)

Fraenkel stellt in der oben zitierten Arbeit mit Bedauern fest, daß der bakteriologische Nachweis der Typhusbacillen in Roseolen, wie ihn *Neufeld* gelehrt hat, jetzt zu Unrecht völlig vernachlässigt wird. *Fraenkel* möchte deshalb die Wiedereinführung dieser Methode den Klinikern erneut in Erinnerung bringen, speziell für *die* Fälle, in denen das Auffinden der Erreger im strömenden Blut erst nach Tagen gelingt.

Den wesentlichen Inhalt der *Fraenkel*schen Arbeit, die sonst zur Sache nichts Neues bringt, bildet jedoch eine ausführliche Polemik gegen meine über den gleichen Gegenstand vor $3^1/_2$ Jahren erschienene Veröffentlichung.

Fraenkel hat im Jahre 1900 den Beweis dafür erbracht, daß die Typhusroseole durch metastatische Ablagerungen von Typhusbacillen in der Haut bedingt wird und daß diese Bacilleninvasion entzündliche Vorgänge zur Folge hat. Nach *Fraenkel* ist diese seine Auffassung allenthalben von Klinikern und Pathologen als richtig anerkannt worden und er bezeichnet es daher als „unzutreffend", wenn ich mich dahin äußerte, „daß die grundlegenden Ergebnisse *Fraenkels* nicht genügend bekannt wurden, vielleicht deshalb, weil seine Arbeit in einer Zeitschrift erschien, welche dem Kliniker fernsteht".

Hier ist *Fraenkel* der erste Irrtum unterlaufen, indem er mich *falsch zitierte*. Ich habe nicht geschrieben „fernsteht", sondern „fer*ner*steht" (vgl. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 388. 1921), was den Sinn wesentlich ändert.

Zum Beweise meiner Annahme wiederhole ich, daß *Fornet* sich noch 13 Jahre nach *Fraenkels* Veröffentlichung dahin ausgesprochen hat, daß die Roseolen durch sekundäre Hyperämien entstünden, daß in den dermatologischen Lehrbüchern bis in die neueste Zeit (z. B. bei *Jesionek* noch 16 Jahre später) die gleiche Ansicht wiedergegeben wird und daß endlich *Ehrmann* im Jahre 1902 noch der Ansicht war, daß der Nachweis der Bacillen im Gewebe selbst noch nicht gelungen sei.

Im übrigen ist dieser Punkt doch reichlich belanglos, wie ja auch *Fraenkel* selbst zugibt, daß das für sich allein kein Grund wäre, auf meine Publikation einzugehen, er sei vielmehr dazu genötigt, weil meine Arbeit eine Reihe von Angaben enthalte, die nicht unwidersprochen bleiben dürften.

So hätte ich mich nicht streng an seine Methodik gehalten, da ich als Anreicherungsmittel nicht einfache Bouillon, sondern Traubenzuckerbouillon verwendet hätte.

Das ist richtig. Der Grund hierfür war zunächst ein rein äußerlicher. Als ich nämlich 1918 zum ersten Male Gelegenheit hatte, Typhusroseolen vital zu

[1]) Siehe Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 581.

excidieren, handelte es sich einerseits um einen moribunden (so daß ich nicht zuwarten konnte) Kranken, und andererseits war im Hygienischen Institut Freiburg damals gerade zufällig nur Traubenzuckerbouillon zur Verfügung. Für die Ergebnisse ist es m. E. ganz gleichgültig, ob man in Traubenzuckerbouillon oder in einfacher Bouillon anreichert. Ich ging dann noch einen Schritt weiter und reicherte die Roseolen statt in Bouillon in steriler physiologischer Kochsalzlösung und endlich, um jeden Einfluß der Bebrütungsflüssigkeit auszuschalten, zuletzt einfach in einer feuchten Kammer bei 37° an (vgl. **131**, 395).

Wie in meiner Arbeit erwähnt, erhielt ich, was den Bacillennachweis betrifft, mit allen Variationen die gleich günstigen Resultate (*Fraenkel* geht auffallenderweise hierauf gar nicht ein, sondern kritisiert nur, daß statt Bouillon Traubenzuckerbouillon genommen wurde) und ich glaube die Anreicherung der Roseolen in feuchter Kammer als das schonendste Verfahren am meisten empfehlen zu können. Da endlich meine histologischen Ergebnisse ganz vorwiegend auf Grund von Untersuchung nicht bebrüteter, frischer, sofort nach der Excision fixierter Roseolen gewonnen sind, können meine von *Fraenkel* abweichenden Ergebnisse nicht auf meine Änderung (und wie ich glaube Verbesserung) der Anreicherungsmethode zurückgeführt werden.

Weiter bezeichnet *Fraenkel* meine Behauptung, daß *Fraenkel* nur bebrütete und nicht auch unbebrütete Roseolen untersucht habe, als „tatsächlich unrichtig“ und „ganz willkürlich“.

Ich kann demgegenüber nur auch heute wieder die unwiderlegliche Tatsache feststellen, *daß in den bis zur Drucklegung meiner Arbeit erschienenen Arbeiten Fraenkels über Roseola typhosa bzw. paratyphosa nur an bebrüteten Roseolen erhaltene Ergebnisse verwertet sind.*

Meine Arbeit wurde im April 1919 abgeschlossen, die Drucklegung zog sich dann aus äußeren Gründen sehr in die Länge und gelangte Band 131 des Archivs für Dermatologie und Syphilis erst am 30. IV. 1921 zur Ausgabe. Wenn nun *Fraenkel* heute als Beweis dafür, daß er auch unbebrütete Roseolen untersuchte, Veröffentlichungen aus dem Jahre 1921 (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, ausgegeben am 22. IX. 1921) sowie aus dem Jahre 1924 (Demonstration in der biologischen Abteilung vom 12. II. 1924!) anführt, so kann ich eben nur bemerken, daß ich diese beiden Veröffentlichungen *Fraenkels* unmöglich kennen konnte.

Fraenkel kritisiert weiter meine Angabe über das Auftreten von banalen Bakterien und ihre postmortale Einwanderung in Epidermis und Corium bebrüteter Roseolen.

Dazu möchte ich folgendes bemerken:

1. ist es unvermeidbar, daß sich beim Bebrüten neben den Typhusbacillen auch andere Mikroorganismen, die zufällig da sind, vermehren;

2. sind diese stets ohne Schwierigkeit von den ersteren zu unterscheiden;

3. schreibt *Fraenkel* (**147**, 588) selbst: „Die Deutung der Befunde stößt gleichfalls nicht auf die geringsten Schwierigkeiten, weil die charakteristischen, bisweilen freilich nur als kleinste Häufchen imponierenden Herde, die sich an mit polychromem Methylenblau gefärbten Schnitten dem Auge des Beschauers ohne weiteres aufdrängen, mit nichts anderem verwechselt werden können.“

Da durch die Art der Darstellung *Fraenkels* beim unbefangenen Leser der Eindruck erweckt werden könnte, als hätte ich Schlüsse aus ungeeignetem Material gezogen, betone ich besonders, daß ich im Gegenteil einen noch vorsichtigeren Standpunkt als *Fraenkel* einnehme insofern, als n. m. M. *die von bebrüteten Roseolen gewonnenen mikroskopischen Bilder bis zu einem gewissen Grad Kunstprodukte sind.* Ich habe mich in meiner Arbeit (**131**, 445) auch wörtlich dahin ausgesprochen und *zur Feststellung der histologischen Details das Hauptgewicht auf die Untersuchung*

nicht bebrüteter, sofort nach der Excision fixierter Roseolen gelegt (zur Untersuchung kamen 27 unbebrütete gegenüber 15 bebrüteten Roseolen).

Fraenkel schreibt weiter: „Es ist übrigens eine gleichfalls unrichtige Angabe von *Poehlmann*, daß ich für die Färbung der Typhusroseolen die *Pappenheim*sche panoptische Methode besonders empfohlen hätte. Diese Empfehlung bezieht sich vielmehr ausschließlich auf die histologische Untersuchung von Fleckfieberroseolen usw.“

Hier ist *Fraenkel* wieder ein Irrtum unterlaufen, indem er sich nicht mehr an das, was er früher geschrieben hat, erinnert. Er schreibt 1915 (Münch. med. Wochenschr. Nr. 24, S. 807) wörtlich: „Die *Pappenheim*sche Methode färbt ja auch Bacillen im Schnitt vortrefflich, und man hat so die Möglichkeit, aufs Bequemste die Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber- und Typhusroseola zu stellen.“ Und im Jahre 1916 (Münch. med. Wochenschr. Nr. 9, S. 327): „Die Vorbehandlung des Hautstückchens war dieselbe, wie in allen früheren Fällen, dagegen wurde es, nach der Bebrütung usw. nach der dort beschriebenen, abgekürzten *Pappenheim*schen panoptischen Vorschrift gefärbt.“ Und endlich neuerdings 1921 (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 373): „Zur Färbung der Schnitte bediente ich mich jetzt, neben dem früher ausschließlich angewandten polychromen Methylenblau, auch der *Pappenheim*schen panoptischen Methode, die, wie das gleichfalls herangezogene Methylgrün-Pyronin, eine bessere Differenzierung der Gewebszellen gestattet.“

Ich stelle also fest, daß *Fraenkel* mir eine „unrichtige Angabe“ vorhält und dabei selbst vergißt, daß er in nicht weniger als 3 verschiedenen Arbeiten die *Pappenheim*sche panoptische Methode sowohl zur Färbung der Bacillen im Schnitt als auch zur Differenzierung der Gewebszellen der Typhusroseolen empfohlen hat!

Im übrigen ist doch auch dieser Punkt der *Fraenkel*schen Kritik reichlich belanglos.

Ich gehe über zur Besprechung der Frage der sogenannten Spaltraumbildung. Nach *Fraenkel* sehe ich die Ablösung der Oberhaut vom Papillarkörper als Artefakt, d. h. als Folge der Bebrütung der Hautstückchen an. Dies ist nur bedingt richtig, denn ich habe selbst Bildung von kleinen Hohlräumen auch bei unbebrüteten Roseolen beschrieben, wenn auch als einen selteneren Befund.

Wenn *Fraenkel* hierzu bemerkt, der Begriff „selten“ wäre relativ, so hat er wohl übersehen, daß ich diesen Begriff sofort genauer präzisierte, indem ich in Klammer beifügte „nur bei Roseole 1 und 15 beobachtet“. Da ich 27 unbebrütete Roseolen untersuchte, fand ich also die Spaltraumbildung bei unbebrüteten Roseolen in 7,41%.

Fraenkel schreibt weiterhin, er habe weder früher noch jetzt behauptet, daß in dieser Trennung (Lockerung des Zusammenhanges zwischen Cutis und Oberhaut) etwas Pathognomonisches liege. Ich habe dies ja auch nirgends behauptet, es ist aber m. E. doch zum wenigsten mißverständlich, wenn *Fraenkel* im Jahre 1916 (Münch. med. Wochenschr. Nr. 9, S. 328) schreibt: „Die Abhebung der Oberhaut ist zum Teil als Effekt des Aufenthaltes der Haut in Bouillon anzusehen[1]), zum

[1]) Als *Fraenkel* diese Worte schrieb, muß er sich nicht mehr erinnert haben, daß er im Jahre 1900 (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **34**, 491) genau die entgegengesetzte Meinung vertrat, als er wörtlich schrieb: „Diese Beobachtung (d. h. straffes Anhaften der Oberhaut an der Unterlage über nicht erkrankten Papillen) ist, wie ich meine, allein ausreichend, um dem etwaigen Einwand zu begegnen, daß man es bei der erwähnten Abhebung der Oberhaut von den darunter befindlichen Papillen mit einem durch den Aufenthalt der Haut in der erwärmten Bouillon veranlaßten Kunstprodukt zu tun hat.“ Mit der Bebrütungsflüssigkeit an sich steht die Spaltraumbildung in keinem Zusammenhang, da ich sie in gleicher Weise auch bei lediglich in einer feuchten Kammer angereicherten Roseolen fand.

anderen Teil indes auf eine, wie bei der Typhusroseole *durch den Krankheitserreger veranlaßte* Lockerung des Zusammenhangs zwischen Oberhaut und Papillarkörper zurückzuführen."

Wenn *Fraenkel* betont, daß auch bei bebrüteten Roseolen jegliche Abhebung der Oberhaut fehlen kann, so fand ich eben, wie erwähnt, bei *jeder* bebrüteten Roseole die erwähnte Spaltraumbildung.

Daß, wie *Fraenkel* behauptet, die Spaltraumbildung, wenn sie tatsächlich eintritt, stets am stärksten über denjenigen Papillen ist, in deren Bereich die entzündlichen Prozesse am hochgradigsten sind, kann ich nicht bestätigen. Ich habe endlich, um festzustellen, ob diese Spaltraumbildung für die Typhusroseole charakteristisch ist, verschiedene Kontrollversuche angestellt. Ich excidierte Stückchen *normaler Bauchhaut*, bebrütete die eine Hälfte, die andere nicht und behandelte beide Hälften in gleicher Weise weiter. Während nun in der unbebrüteten Hälfte jede Lückenbildung vollkommen fehlte, war sie in der bebrüteten Hälfte in genau der gleichen Weise zu beobachten wie in Schnitten bebrüteter Roseolen. Auch konnte ich die gleiche Abhebung der Epidermis bei Anreicherung von Efflorescenzen hämatogener Exantheme bei Sepsis und bei Cerebrospinalmeningitis feststellen (**131**, 431).

Wenn man also durch Bebrütung das gleiche Phänomen auch bei normaler Bauchhaut, sowie bei Sepsis und bei Cerebrospinalmeningitis erzielen kann, so dürfte damit zur Genüge bewiesen sein, daß es sich hier in der Tat um eine artifizielle Lückenbildung als Folge der Bebrütung handelt und nicht, wie Fraenkel annimmt, um eine „durch den Krankheitserreger veranlaßte Lockerung des Zusammenhanges zwischen Oberhaut und Papillarkörper“.

Angesichts dieser Tatsachen ist es mir auch hier wieder absolut unverständlich, daß *Fraenkel* von einem „apodiktischen Ausspruch" usw. meinerseits spricht und dabei in diesem Zusammenhange meine wichtigen Kontrollversuche (die er selbst niemals ausgeführt hat) einfach übergeht.

Aber auch was die gelegentliche geringfügige Spaltraumbildung bei unbebrüteten Roseolen betrifft, so ist damit nicht viel anzufangen, denn es ist uns Dermatologen geläufig bei den verschiedensten Hautkrankheiten zu sehen (z. B. beim Lichen ruber planus), daß ein von unten nach oben gegen die Epithelgrenze zunehmendes Ödem des Papillarkörpers zur Ablösung des Epithels von der Cutis führt. Ich darf die Besprechung dieses Punktes wohl am besten mit den Worten *Unnas* beschließen: „Die umschriebene Abhebung der gesamten Epidermis vom Papillarkörper ist eine Erscheinung, die fast allen akuten Schwellungen des Papillarkörpers und Verschiebungen der Epithel-Cutisgrenze zukommt." (Histopathol. d. Hautkrankh. S. 627.)

Was nun die Veränderungen der Epidermis der Roseolen betrifft, so führt es nach *Fraenkel* zu Mißverständnissen und er kann mir darin nicht folgen, wenn ich von einer primären und sekundären Alteration der Epidermis spreche. Nach *Fraenkel* nimmt die Oberhaut nur sekundär und nicht regelmäßig an dem Erkrankungsprozeß teil.

Nach meiner Erfahrung zeigt die Epidermis nur im Beginn des Prozesses, in den ersten 24 Stunden, normales Verhalten und nach meiner Auffassung sind die Veränderungen in der Epidermis zum Teil primäre und durch die gleiche Schädlichkeit, die auf die Cutis wirkte, hervorgerufen, zum Teil erscheinen sie als Folgezustände der im Corium bestehenden Entzündung (**131**, 428).

Daß die Epidermis geschädigt sein kann, und zwar schwer, bis zur völligen Nekrose, gibt auch *Fraenkel* zu, aber er bestreitet die Möglichkeit einer primären Schädigung und erklärt, ich sei hierfür den Beweis schuldig geblieben. Ich stelle demgegenüber fest, daß ich in meiner Arbeit (**131**, 428, 429, 447) das folgende ausgeführt habe:

Wo es zu tiefgehenden, sogar mit dem Zelltode endigenden Veränderungen der Epidermis gekommen ist, dürfte meines Erachtens eine primäre Alteration der Epithelschicht vorliegen, die mit derjenigen der Cutis auf einer Stufe steht, ihr koordiniert ist. Zur Stützung dieser Auffassung zitierte ich in einer Anmerkung, daß nach *Rona* die erste Nekrose nicht durch das Exsudat, sondern durch die primäre Schädlichkeit hervorgerufen wird, weil Serumaustritt und Emigration immer gegen die alterierten Zellen hin und in diese hinein dringen, also dorthin, wo sie bereits erfordert werden. Die örtliche Bakterienansiedlung führt zu einer örtlichen Vergiftung, und zwar beruht die Giftwirkung der Typhusbacillen in erster Linie auf Endotoxinen, wenn auch in geringer Menge auch extracellulär sezernierte Gifte nachgewiesen werden konnten. Im Vergleich mit der geringen, in der Roseole vorhandenen Erregermenge erscheint deren Wirkung auf das Gewebe doch als eine ziemlich intensive, es trifft mit dem Zerfall der stark innengiftigen Erreger die Zellen ein starker Reiz. Wo diese gelösten giftigen Substanzen das Gewebe durchtränken, gehen sie mit dem Protoplasma der Zellen chemische Verbindungen ein und verursachen eine alterative und degenerative Schädigung des örtlichen Gewebes. So sind nach meiner Auffassung die beschriebenen Veränderungen an den kollagenen und elastischen Fasern (*Fraenkel* hat niemals das Elastin der Roseolen untersucht), die nekrobiotischen Veränderungen im Epithel und an den die Bakterienansiedlungen umgebenden Zellen als *primäre durch den Erreger selbst verursachte Schädigungen aufzufassen.* Wo einzelne Abschnitte des Gewebes besondere Beziehungen zu den Giften haben, kann es gelegentlich sogar zur Ausbildung partieller Nekrosen kommen.

Man kann also wohl kaum sagen, ich sei den Beweis für meine Auffassung schuldig geblieben, jedenfalls war ich bemüht, sie eingehend zu begründen. *Einen Beweis für die Richtigkeit meiner Auffassung sehe ich in den analogen Verhältnissen bei den Exanthemen anderer akuter Infektionskrankheiten.* Es ist eine bekannte Tatsache, daß beim Masern-, Scharlach-, Pockenexanthem die *Epidermis primär alteriert wird.* So schreibt z. B. *Unna* bei Besprechung der Nekrose der Epithelien beim Masernexanthem: „Wir müssen diese Alterationen vielmehr wohl als eine direkte Giftwirkung auffassen, die ausnahmsweise (d. h. bei Masern in schweren Fällen) bis in das Epithel hineingetragen ist, analog dem gewöhnlichen Verhalten des Pockengiftes" (l. c. S. 628). Und im Kapitel über Scharlach: „die Oberhautveränderungen sind ebenfalls viel eher als direkte, spezifische Giftwirkungen verständlich, denn als banale Folgen einer einfachen Dermatitis" (!!) (l. c., S. 633).

Wenn *Fraenkel* dann in seiner Kritik fortfährt, „ganz und gar nicht kann ich mich *Poehlmann* anschließen, wenn er sagt, daß die Bacilleninvasion der Haut eine spärliche ist", so berührt es eigenartig, wenn *Fraenkel* dann 3 Zeilen später (und zwar durchschossen gedruckt) schreibt, „sicher ist ihre Zahl nicht groß" (!). *Fraenkel* scheint hier auch vergessen zu haben, daß er im Jahre 1900 (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **34**, 489) wörtlich schrieb: „Daß es sich, wie auch *Neufeld* betont, *immer nur um vereinzelte Exemplare handeln dürfte*, erscheint sowohl nach den kulturellen usw. als auch mit Rücksicht auf den bisherigen negativen Ausfall von Schnittuntersuchungen *nicht zu bezweifeln.*"

„Direkt unrichtig" soll aber nach *Fraenkel* meine Behauptung sein, daß die Typhusbacillen in der Haut rasch zugrunde gehen. Hier dürfte es sich wohl zunächst nur um einen Streit um Worte handeln, d. h. welche Zeitspanne man unter „rasch" verstehen will. Ich selbst konnte an meinem Material die Typhusbacillen in bebrüteten Roseolen schon ab 6. Tag nicht mehr zur Darstellung bringen (**131**, 448), *Fraenkel* dagegen gelang dies noch bei einer 11 Tage alten Roseole.

Wenn *Fraenkel* hier von einer direkt unrichtigen Behauptung spricht, so sind ihm wohl meine verschiedenen zu diesem Punkte gemachten Ausführungen ent-

gangen. Ich verweise auf S. 387, 446 und 447 meiner Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1921).

Als Letztes lehnt *Fraenkel* die Bezeichnung des in den Roseolen vorhandenen zelligen Infiltrates als Granulationsgewebe als nicht berechtigt ab.

Nach *Fraenkel* fehlt dafür diesem Infiltrat „ein jedes Granulationsgewebe auszeichnender Bestandteil, nämlich die stets sehr reichlich vorhandenen dünnwandigen, weitkalibrigen, große Endothelien tragenden Capillaren". Hierzu sei zunächst bemerkt, daß ein reichliches Vorhandensein von Capillaren nicht unbedingt die notwendige Voraussetzung für ein Granulationsgewebe bilden muß, denn bekanntlich ist der Tuberkel, das Paradigma der infektiösen Granulome, gefäßlos.

Aber auch sonst läßt nach *Fraenkel* „die sehr detaillierte Schilderung, die *Poehlmann* bei Beschreibung der nach verschiedenen Methoden gefärbten Roseolenschnitte entworfen hat, den sicheren Beweis dafür vermissen, daß die in dem Infiltrat gesehenen Zellen Granulationsgewebszellen sind". Und wie *Fraenkel* sich schon 1900 in seiner ersten Arbeit über die Typhusroseole (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **34**, 490) u. a. dahin ausgesprochen hat: „Dabei ist die Vermehrung der zelligen Elemente nicht durch Einwanderung von Leukocyten bedingt, sondern kommt ausschließlich auf Rechnung der fixen Bindegewebszellen der einzelnen Papillen", so erklärt *Fraenkel* auch jetzt, daß er als Blutlymphocyten aufzufassenden Zellen in Roseolenschnitten niemals begegnet sei und daß er nach wie vor an dem Standpunkt festhalte, daß die an der Zusammensetzung der Entzündungsherde beteiligten Zellen fixe Gewebszellen und deren Abkömmlinge seien.

Hier ist *Fraenkel* anscheinend entgangen, daß er doch auch einmal „Eiterzellen" in den Roseolen gesehen hat und sogar „vermehrt", denn in Nr. 37 der Berl. klin. Wochenschr. vom Jahre 1918 steht auf Seite 895 wörtlich zu lesen: „*E. Fraenkel* demonstriert Mikrophotogramme von vital excidierten Paratyphus B-Roseolen" und als Befund wird angegeben „Schwellung des Papillarkörpers mit *Vermehrung der Eiterzellen*" usw.

Daß der Typhusbacillus als solcher auch Eiterungen hervorrufen kann, ist übrigens hinreichend bekannt und auch durch Tierexperimente bewiesen (vgl. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 394. 1921).

Der Gehalt der Roseolen an polynucleären Leukocyten scheint n. m. Erf. bei Anwendung der gewöhnlichen Färbemethoden allerdings nicht reichlich zu sein. Dagegen erkennt man bei Anwendung der Oxydasereaktion, welch reichliche Leukocytenansammlungen in Typhusroseolen vorkommen können. Diese Ansammlungen können derart reichlich sein, daß der Bezirk mehrerer benachbarter Papillen ganz schwarzblau granuliert erscheint (vgl. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 425, Abb.).

Wenn *Fraenkel* das Argument des positiven Ausfalls der Oxydasereaktion keineswegs als absolut beweiskräftig für meine Auffassung von der Beteiligung leukocytärer Elemente an dem Aufbau der zelligen Infiltrate im Papillarkörper der Roseolen ansieht und in diesem Zusammenhange die positive Oxydasereaktion an den Granulocyten *Herzogs* diskutiert, so scheint mir dies doch gekünstelt.

Die elektiv färbende Oxydasereaktion ermöglicht bekanntlich eine übersichtliche Darstellung der myeloischen Elemente. Hier müssen jedoch in erster Linie polymorphkernige Leukocyten zur Darstellung gelangt sein, denn ich kann nur wiederholen, daß ich guterhaltene und leicht differenzierbare polymorphkernige Leukocyten sowohl in den perivasculären und interstitiellen Infiltraten als auch diffus im oberflächlichsten Corium zerstreut und gelegentlich auch in die Epidermis eingewandert immer wieder angetroffen habe.

Wenn ich nun schon bei Anwendung der gewöhnlichen Färbemethoden unzweifelhafte polynucleäre Leukocyten in den Roseolen feststellen konnte, warum sollen dann auf einmal die in den Oxydasepräparaten schwarzblau erscheinenden Zellen keine Leukocyten mehr sein, sondern „Granulocyten"?

In weiterem Gegensatz zu *Fraenkel* konnte ich in den Roseolen häufig alle möglichen Übergänge von kleinen, eben emigrierten Lymphocyten über Polyblasten zu echten Plasmazellen als auch echte Plasmazellen selbst gar nicht selten nachweisen. Und zwar treten n. m. Erf. die Plasmazellen in den Roseolen nicht vor dem 5. Tage auf, um längstens ab 12. Tag wieder zu verschwinden (**131**, 437).

Daß *Fraenkel*, der nicht mit der Oxydasereaktion untersuchte, die polynucleären Leukocyten (und auch die Plasmazellen) in den Roseolen übersehen hat, ist mir eher verständlich, aber daß er „in Roseolenschnitten niemals als Blutlymphocyten aufzufassenden Zellen begegnet ist", das ist mir einfach unerklärlich. Es sind nämlich *in jeder vollentwickelten Roseole gerade die Lymphocyten und progressive Entwicklungsformen derselben an dem Aufbau der zelligen Infiltrate in hervorragendem Grade beteiligt.*

Ich finde das „Granulationsgewebe" der Roseolen — in nach ihrem Entwicklungsstadium wechselndem Verhältnis — aufgebaut aus emigrierten Blutlymphocyten, Übergangsformen, Polyblasten, Histiocyten, Leukocyten, Mastzellen, Plasmazellen und Fibroblasten. Es handelt sich also doch auch bei den Roseolen im wesentlichen um eine Anhäufung sog. *Leukocytoider*, also der gleichen polymorphen Elemente, welche z. B. das Granulationsgewebe akut entstandener größerer Bindegewebsdefekte bilden. Wegen dieses großen Formenreichtums der die Infiltrate aufbauenden Zellen und da wir eben ein solches neu entstandenes eigentümliches Gewebe, welches durch Polyblasten, Fibroblasten usw. gebildet wird, gewöhnlich Granulationsgewebe nennen, glaubte ich auch hier von einem Granulationsgewebe sprechen zu dürfen.

Als spezifische Entzündungen oder „infektiöse Granulationsbildungen" werden z. B. von *Lubarsch* Gewebsneubildungen bezeichnet, die infolge von Vermehrung pathogener Mikroorganismen oder durch die von ihnen gebildeten Stoffwechselprodukte entstehen und in ihrem Bau manche Ähnlichkeiten mit dem entzündlichen Granulationsgewebe besitzen, aber auch manche Abweichungen von ihm darbieten. Die von mir an Typhus- und Paratyphusroseolen beschriebenen histologischen Veränderungen werden dieser Definition zweifellos gerecht. Wie beim entzündlichen Granulationsgewebe haben wir auch bei den Typhus- und Paratyphusroseolen Bildungen entzündlich-proliferativen Charakters vor uns.

Der Gefäßerweiterung und anfänglichen reinen Hyperämie folgt sehr bald eine reichliche serös-zellige Exsudation, insbesondere eine reichliche Emigration lymphocytärer Zellen. Die kleinen Lymphocyten wandeln sich in den Roseolen bald zu Polyblasten um, und zwar finden sich, wie erwähnt, alle möglichen Übergangsformen von den jugendlichen Lymphocyten bis zu großen amöboiden Wanderzellen. Sobald die Roseolen den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreicht haben, treten an den großen amöboiden Wanderzellen Veränderungen degenerativer Natur in Erscheinung. Die Einwanderung der Leukocyten in das Entzündungsgebiet scheint in reichlicherem Grade erst zu folgen, wenn der Zerfall des typhös imbibierten Gewebes und der Infiltratzellen eingetreten ist. Die Destruktion löst dann eine Proliferation der übriggebliebenen fixen Zellen aus.

Bekanntlich zeigt der klinische Verlauf des Typhus abdominalis mit jenem einer akut verlaufenden Phthise oft weitgehende Übereinstimmung. *Gräff* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 351. 1918) hat versucht, die kausal-formalen Veränderungen der beiden Infektionskrankheiten einander gegenüberzustellen und sich u. a. geäußert wie folgt: „Dem typhösen Knötchen entspricht in seiner cellulären Zu-

sammensetzung und seiner Umwandlung der phthisische Tuberkel; bei ersterem findet ein schnellerer Ablauf der cellulären Reaktion statt mit stärkerer Beweglichkeit der Zellen, bei letzterem tritt eine weitergehende Differenzierung ein. Der in diagnostischer Hinsicht so bedeutungsvollen Zellform der histiocytären Makrophagen beim Typhus steht bei der Phthise die histiocytäre Riesenzelle gegenüber." Das Typhusknötchen ist wie das Tuberkelknötchen auch aus histiocytären Elementen aufgebaut, nur liegen dieselben hier mehr regellos (nicht radiär angeordnet wie beim Tuberkel), der amöboide Charakter des Zellagers bleibt mehr gewahrt (*Aschoff*). Ich selbst habe dann zuerst den Nachweis erbracht, daß, wie in anderen typhös erkrankten Organen, so auch in den Roseolen eine bestimmte Zellart — die Gewebshistiocyten — mit lebhafter Wucherung reagieren. Und zwar konnte ich dieselben in den Roseolen durch intravitale Carminspeicherung in elektiver Weise zur Darstellung bringen (**131**, 440—443).

Auch was die *genetische Reihenfolge* betrifft, kann man die histologischen Veränderungen in den Roseolen mit der als Paradigma der granulomatösen Entzündungen dienenden tuberkulösen Entzündung vergleichen: Hier wie dort schließt sich an alterative Vorgänge eine entzündliche seröse und zellige Exsudation an, welcher dann die regenerierende Proliferation der erhalten gebliebenen seßhaften Gewebszellen folgt. Hier wie dort reagiert der Organismus mit einer massenhaften Emigration lymphocytärer Zellen und treten Leukocytoide auf. Im Bereiche der zelligen Infiltrate auch der Roseolen fand ich das elastische Fasernetz fast stets vollständig zerstört.

So stellt wie die verschiedenen anderen bekannten infektiösen Granulome auch das typhöse „Granulom" nur eine Reaktion des Gewebes auf die spezifischen Erreger dar. Dabei fehlt dem typhösen Knötchen z. B. im Gegensatz zum Tuberkel ein spezifischer histologischer Aufbau, aus dem man etwa gleich auf die Ursache schließen könnte. Übrigens rufen bekanntlich auch die Tuberkelbacillen histologisch nicht immer typische Tuberkel, sondern gelegentlich nur eine einfache entzündliche Infiltration hervor. Die Spezifität der formalen Reaktion ist eben abhängig von der einer Krankheit eigenen zeitlichen Dauer des Ablaufs. Je akuter (wie z. B. bei den Roseolen), um so inniger mischen sich und gehen ineinander über die Vorgänge der Schädigung, der Abwehr und der Heilung; je chronischer (wie z. B. bei der Tuberkulose), um so größer ist die Möglichkeit der weiteren Differenzierung der cellulären Elemente und ihrer Umwandlung (*Gräff*).

In Berücksichtigung dieser erwähnten weitgehenden Analogien zwischen typhösem Knötchen (auch in den Roseolen) und phthisischem Tuberkel und nachdem ich die charakteristische, durch die Einwirkung des Typhusbacillus veranlaßte Proliferation der morphologisch und funktionell (Carminspeicherung) übereinstimmenden Zellen, die *Aschoff* und *Kiyono* unter dem Namen der Gewebshistiocyten zusammengefaßt haben, auch für die Roseolen nachgewiesen habe, *glaube ich auch die Gewebsveränderungen der Roseolen den infektiösen Granulationsbildungen zurechnen zu dürfen.*

Zusammenfassend glaube ich den Nachweis dafür erbracht zu haben, daß die Kritik *Fraenkels* an meiner Arbeit in allen Einzelheiten ohne Ausnahme der Berechtigung entbehrt. Ich konnte weiterhin feststellen, daß *Fraenkel* mich teils falsch oder unvollständig zitiert, zwar von „direkt unrichtigen", „apodiktischen Behauptungen" usw. spricht, aber dabei wesentlichste Ausführungen von mir einfach übergeht und sich endlich in seinen Veröffentlichungen selbst wiederholt direkt widerspricht.

Dabei muß die Art und Weise der *Fraenkel*schen Kritik bei Fernerstehenden unbedingt den Eindruck erwecken, als ob die Ergebnisse meiner Arbeit im wesentlichen nichts anderes als eine Bestätigung bekannter, schon von *Fraenkel* gefundener

Tatsachen darstellen, während mir andererseits überall da, wo ich zu von *Fraenkel* abweichenden Resultaten gelangte, Fehler und Irrtümer unterlaufen seien. Ich konnte es mir schon aus diesem Grunde leider nicht ersparen, zu den Angriffen *Fraenkels* Stellung zu nehmen.

Ich hatte mir vielmehr seinerzeit, da (von 2 kurzen Mitteilungen von *Nobl* und *Kyrle* abgesehen) dermatohistologische Untersuchungen über die Roseolen fehlten, die Aufgabe gestellt gehabt, diesen Gegenstand zusammenfassend und ergänzend zu bearbeiten und insbesondere die Histogenese der Zellproliferationen der Roseolen nach den neueren Anschauungen über die Zellen des Bindegewebes bei der Entzündung sicherzustellen (**131**, 390). Ich habe mich dieser Aufgabe in gründlichster $1^1/_2$jähriger Arbeit unterzogen, ein selten großes und vielseitiges Material an vielen Hunderten von Schnitten eingehendst untersucht und in kritischer Weise alle nur möglichen Methoden und Kontrollen angewendet. Dabei wurden meine Befunde immer wieder von Herrn Geheimrat *Aschoff* persönlich kontrolliert, wie auch später die Herren Prof. *Borst* und *v. Zumbusch* meine Schnitte wiederholt durchgesehen und meine Ergebnisse bestätigt haben.

Wie ich in meiner Arbeit besonders betont habe, so kann ich auch heute nur wiederholen, daß *Fraenkel* das grundlegende Verdienst gebührt als erster den Nachweis dafür erbracht zu haben, daß die Typhusroseole durch metastatische Ablagerungen von Typhusbacillen in den Lymphräumen der Haut bedingt wird, sowie daß diese Bacilleninvasion nicht nur einfache Hauthyperämien, sondern entzündliche Vorgänge zur Folge hat. Bei der Darstellung der histologischen Verhältnisse sind *Fraenkel* jedoch wesentliche Irrtümer unterlaufen.

Für mich glaube ich dagegen in Anspruch nehmen zu dürfen, die Histologie der Typhus- und Paratyphusroseolen als erster in monographischer Darstellung bearbeitet und geklärt zu haben. Dabei gelang mir die Feststellung, daß wie in anderen typhös erkrankten Organen, so auch in den Roseolen eine bestimmte Zellart — die Gewebshistiocyten — mit lebhafter Wucherung reagiert und ich konnte dieselben in den Roseolen durch intravitale Carminspeicherung in elektiver Weise zur Darstellung bringen.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses Wieden in Wien, Vorstand: Prof. *C. Sternberg*, und dem Hygienischen Institut in Basel, Vorstand: Prof. *R. Doerr.*)

Über positive Eisenbefunde in den Epithelien der apokrinen Schweißdrüsen menschlicher Axillarhaut.

Von

H. Homma,

gewesener Aspirant der Klinik Riehl.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 4. November 1924.)

Seit *Krause* (1844) und *Robin* (1845), die zuerst auf die Besonderheiten der Schweißdrüsen menschlicher Achselgrubenhaut hingewiesen hatten, sind diese Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden.

Wenn auch niemand leugnete, daß diese Drüsen der Axillarhaut sich von den übrigen Schweißdrüsen des menschlichen Körpers in mancher Hinsicht unterscheiden, so konnte doch keine Einigung über die wesentlichen unterscheidenden Merkmale gefunden werden. Bald wurde die Art des Sekretes (*Robin*, 1845), bald die Weite des Lumens (*Robin*, 1845, *Koelliker*, 1886), bald auch das Vorhandensein oder Fehlen von Muskelfasern in der Wand der Drüsen (*Brinkmann*, 1911) oder die Art des Sekretionsvorganges (*Ranvier*, 1887; *v. Eggeling*, 1905) als Einteilungsprinzip herangezogen.

Erst *Schiefferdecker* (1922) konnte auf Grund umfassender entwicklungsgeschichtlicher und vergleichend anatomischer Studien eine wissenschaftlich fest fundierte Einteilung sämtlicher in der Säugetierreihe vorkommender Schweißdrüsen in zwei Gruppen treffen, in die apokrinen oder kurz a-Drüsen und die ekkrinen oder kurz e-Drüsen. Während die e-Drüsen ein Sekret liefern, dem keine Protoplasmaanteile der sezernierenden Epithelzellen beigemischt sind, zeichnen sich die a-Drüsen durch die apokrine Art der Sekretion aus. Diese ist dadurch charakterisiert, daß neben Zellprodukten auch die zentralen Teile der Epithelzellen selbst mitausgestoßen werden. Ein weiterer Unterschied liegt in der Art der Entstehung. Die a-Drüsen nehmen stets von einer Haaranlage ihren Ausgang; die e-Drüsen hingegen wachsen von der freien Epidermis aus in die Tiefe. Was endlich das Vorkommen anbelangt, so gehört die überwiegende Mehrzahl aller Schweißdrüsen bei Tieren zu den a-Drüsen, während beim Menschen die e-Drüsen dominieren.

Wir wollen hier nicht des Näheren auf die *Schiefferdecker*sche Einteilung, die für die ganze Säugetierreihe Geltung hat, eingehen; da aber seine Einteilung der Schweißdrüsen uns die heute am besten ausgearbeitete zu sein scheint, möchten wir mit *Schiefferdecker* die großen

Axillardrüsen *Koellikers*, von denen in dieser Arbeit die Rede ist, als a-Drüsen der Axilla bezeichnen. Sie sind im Schnittpräparat an der auffallenden Weite ihres Lumens und daran, daß ihr Epithel frühzeitig nach dem Tode desquamiert (*Veil*, 1911), von den ekkrinen Drüsen unterscheidbar; diese besonders für die menschlichen a-Drüsen der Achselgrube charakteristischen Eigenschaften ermöglichen im Einzelfalle die Unterscheidung von den e-Drüsen.

Anläßlich der Untersuchung eines Schnittes von einem Stück Axillarhaut eines Falles von Morbus Addisoni fanden wir in den Epithelien der a-Drüsen ein braunes, fein- bis grobkörniges Pigment, das dem melanotischen Pigment in der Cutis ähnlich sah. Um der Frage nach der Natur dieser braunen Substanz näherzutreten, stellten wir die Eisenreaktion zunächst mit Ferrocyankalium-Salzsäure nach *Perl* mit negativem Erfolge an; dagegen färbten sich die braunen Körnchen nach *Turnbulls* Methode mit Schwefelammonium und nachfolgender Behandlung mit Ferricyankalium intensiv blau. Da somit der Eisengehalt dieses Pigmentes und mithin dessen Verschiedenheit vom Melanin erwiesen war, lag kein Grund vor, die Pigmentanhäufung in den Schweißdrüsenepithelien mit dem Morbus Addisoni in Zusammenhang zu bringen. Dagegen lag der Gedanke nahe, Eisen könne de norma in den Schweißdrüsenepithelien zu finden sein.

In den a-Drüsen der Axilla wurden schon von *Koelliker* gelbbraune Körperchen beschrieben, die dann von *Talke* einer genaueren Untersuchung unterzogen wurden. Dieser Autor schreibt ausdrücklich, daß die in Rede stehende Substanz die Eisenreaktion mit Ferrocyankalium-Salzsäure und auch die mit Schwefelammonium nach *Quincke* nicht gebe. Die Methode nach *Turnbull*, die in unserem Falle von Addison zu einem positiven Ergebnis führte, hat *Talke* allerdings nicht in Anwendung gebracht.

Bei der Durchsicht der Literatur konnten wir nur zwei Angaben über positive Eisenreaktion in Schweißdrüsenepithelien finden. Die eine stammt von *Rössle*, der bei einem Falle von Hämochromatose, der als Bronzediabetes aufgefaßt wurde, ein braunes Pigment mit positiver Eisenreaktion in den Epithelien der Schweißdrüsen beschrieb. Er sieht in dieser Substanz umgewandelten Blutfarbstoff und nimmt eine Phagocytose der roten Blutkörperchen durch die Epithelzellen der Knäueldrüsen in Analogie zu der bei diesem Falle beobachteten Erythrophagocytose durch Parenchymzellen der Leber, des Pankreas und anderer Organe als gegeben an. Die Phagocytose sei durch eine Schädigung der Wand der Capillaren und der roten Blutkörperchen infolge einer bestehenden Pneumokokkensepsis ermöglicht worden. Leider fehlt bei *Rössle* die Angabe, welche Hautstellen untersucht wurden und welche Eisenreaktion angestellt wurde.

Dann fand *Ledofsky* mittels der Methode von *Turnbull* Eisen in den Epithelien der apokrinen Schweißdrüsen der Axilla bei Leichen, die in den letzten Tagen ante exitum Lösungen von Ferrum oxydatum-saccharatum erhalten hatten. Nirgends aber fand sich die Angabe, daß ein derartiger Befund als physiologisch anzusehen wäre.

Wir untersuchten nun Hautstücke aus der Axilla von 16 Leichen ohne Rücksicht auf Alter, Geschlecht oder Krankheit, wie sie eben gerade zur Sektion kamen, auf den Eisengehalt ihrer Schweißdrüsenepithelien mit Hilfe der *Turnbull*schen Methode. Da zeigte es sich, daß in 13 dieser 16 Fälle in den a-Drüsen der Axilla wechselnde Mengen von Eisen zu finden sind. Ab und zu präsentiert sich die Auskleidung der secernierenden Drüsenabschnitte als dunkelblauer Ring. An manchen Schnitten ist die Färbung so intensiv, daß schon bei der Betrachtung mit freiem Auge die Schichte der secernierenden Teile der a-Drüsen als blaue Zone erkennbar ist. Neben Stellen mit positiver Eisenreaktion finden sich in jedem Schnitte auch ganze Knäuel von a-Drüsen, deren Epithelien nach *Turnbulls* Eisenfärbung keine blaue Farbe aufweisen.

Stets konnten wir beobachten, daß verschiedene Schnitte eines Stückes im großen und ganzen etwa die gleiche Durchschnittsmenge Eisen erkennen lassen. Besonders viele Schnitte fertigten wir von den Stücken an, in denen sich kein Eisen fand; doch gelang es in solchen Fällen nicht, in anderen Schnittebenen Eisen nachzuweisen; hervorheben möchten wir, daß in solchen Präparaten, die nirgends eine positive Eisenreaktion zeigen, nur wenige oder gar keine Querschnitte durch a-Drüsen zu sehen sind; so weit sich solche finden, sind ihre Epithelien niedrig und ihr Lumen eng, so daß der Eindruck der Atrophie entsteht.

Infolge der sehr bald nach dem Tode einsetzenden Veränderungen sind Details der Form und Lagerung der mit *Turnbulls* Methode blau gefärbten Substanz am Leichenmaterial nur unvollkommen erkennbar. Deshalb untersuchten wir lebenswarm in 80 proz. Alkohol eingelegte Hautstücke der Axilla, die wegen Mammacarcinom oder Schweißdrüsenabscessen operativ entfernt worden waren. In diesen Präparaten zeigt sich das Eisen großenteils in Form distinkter, runder Scheibchen oder kugeliger Körnchen, deren Größe von kleinsten, eben noch mit starken Trockensystemen wahrnehmbaren Körperchen bis zu Gebilden von der Größe eines roten Blutkörperchens oder sogar darüber schwankt. Neben dieser Anordnung findet es sich auch stellenweise in Gestalt unscharf begrenzter Flecken, die entweder die ganze Zelle oder nur einen Teil derselben einnehmen. Die distinkten Körnchen oder Scheibchen finden sich nicht selten gerade in den zentralen Partien der Epithelzellen, die oft schon Zeichen der Abschnürung im Sinne der *Schiefferdecker*schen apokrinen Sekretion zeigen.

Es erhob sich nun die Frage, ob es die in der Literatur mehrfach beschriebenen gelben oder braunen Körnchen wären, die die Eisenreaktion geben oder eine andere, nativ vielleicht farblose Substanz.

Um das zu entscheiden, empfiehlt es sich, die Schnitte mit Lithiumcarmin vorzufärben, da bei dieser Kerntinktion die gelbbraunen Körn-

chen und Körperchen am deutlichsten hervortreten. Allerdings blaßt die rote Farbe der Kerne bei der Eisenreaktion nach *Turnbull* stark ab, so daß wir auf die Differenzierung in salzsaurem Alkohol nach der Lithiumcarminfärbung ganz verzichteten, und die Schnitte nur eine $^1/_2$ Stunde in Schwefelammonium und wenige Sekunden in Ferricyankalium ließen. Die kurze Behandlung mit Schwefelammonium und Ferricyankalium genügt allerdings nicht, um alles Eisen zur Darstellung zu bringen. In derartigen Schnitten finden sich neben stark blau gefärbten Körnchen auch noch grünliche und solche, die die natürliche gelbbraune Farbe noch behalten haben; allein gerade diese Übergänge zeigen, daß die gelbbraunen Körnchen zumindest teilweise die Eisenreaktion geben. Es ist sehr merkwürdig, daß trotz stellenweiser, äußerst intensiver Blaufärbung doch nach alleiniger Behandlung mit Schwefelammonium nirgends auch nur eine Spur von Schwärzung zu sehen ist. Aus diesem Verhalten können wir einerseits schließen, daß das Eisen der fraglichen Substanz nicht unmittelbar an Kohlenstoff gebunden ist, denn dann müßten alle Eisenreaktionen, inklusive der von *Turnbull* angegebenen, negativ ausfallen, andererseits kann es sich auch nicht um eine anorganische Eisenverbindung oder um Eisenalbuminate handeln, da diese alle mikrochemischen Reaktionen auf Eisen geben. Wir können mithin nur sagen, daß die Bindung des Eisens in den gelbbraunen Körnchen eine nicht gewöhnlich vorzufindende sein muß.

Die Form der Pigmentkörnchen und ihre Größe ließen schon *Talke* 1903 daran denken, es könne sich um in Auflösung begriffene rote Blutkörperchen handeln; da diesem Autor jedoch, wie erwähnt, die Eisenreaktion stets negativ ausfiel, ließ er diese Deutung fallen. Nach unseren positiven Befunden war es wieder etwas wahrscheinlicher, daß das gelbbraune Pigment doch auf Blutkörperchen zurückzuführen wäre, die durch Phagocytose in das Innere der Epithelzellen hineingelangt wären.

Nun konnten aber niemals in den untersuchten Achselhautstücken Bilder gesehen werden, die als Umwandlungsstadien roter Blutkörperchen in die beschriebenen, gelbbraunen Gebilde hätten gedeutet werden können. So dachten wir daran, vielleicht bei einem Tier chemisch nachweisbares Eisen in den Epithelzellen der Schweißdrüsen zu finden und dann vielleicht bei diesem die supponierte Phagocytose verfolgen zu können. Allein es gelang uns nicht, in den untersuchten Hautstücken von Hunden, Pferden, Meerschweinchen, Kaninchen und Füchsen Eisen im Schweißdrüsenepithel nachzuweisen.

Nun dachten wir daran, daß es möglich wäre, daß die de norma nicht phagocytierenden und eisenfreien Schweißdrüsenepithelien vielleicht durch ein Überangebot von roten Blutkörperchen zur Phago-

cytose und zur Produktion jenes eisenpositiven Pigmentes veranlaßt werden könnten.

Auf Grund dieser Überlegung injizierten wir bei einem Pferde unter die Haut des Halses und bei einem Fuchse unter die Bauchhaut an 4 Stellen je 1 ccm Eigenblut und excidierten diese unterspritzten Stellen nach verschiedenen Intervallen. Auch die Schweißdrüsen dieser Hautstückchen waren eisenfrei.



Abb. 1. Eisenhaltige Epithelzellen apokriner Axillardrüsen; links die Zellen scheinbar in Ruhe, rechts Stadium der Abschnürung und Abstoßung von Protoplasmateilen.

Da durch diese Versuche natürlich nicht bewiesen war, daß auch beim Menschen der Blutkörperchenphagocytose keine Rolle für das Zustandekommen des Pigmentes mit positiver Eisenreaktion in den Schweißdrüsenepithelien zufalle, wollten wir noch den Einfluß subcutaner Blutinjektionen auf den Eisengehalt der Epithelien der a-Drüsen der Axilla beim Menschen untersuchen[1]).

In den von diesen Stücken angefertigten Präparaten konnte nirgends eine Phagocytose roter Blutkörperchen nachgewiesen werden.

[1]) Wir verdanken es der besonderen Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. *Hotz* in Basel, Material von einer 12 Stunden ante exstirpationem mit 1 ccm Eigenblut unterspritzten Axillarhaut zur Verarbeitung erhalten zu haben. Herrn Prof. *Hotz* möchten wir auch an dieser Stelle unseren aufrichtigen Dank zum Ausdrucke bringen.

Auch war an keiner Stelle im Bereiche des eingespritzten Blutes eine Vermehrung des Eisens in den Epithelien der a-Drüsen gegenüber denen der unvorbehandelten Umgebung feststellbar.

Wenn selbst unter den Bedingungen dieses Versuches, die für eine Phagocytose als besonders günstig angesehen werden müssen, da doch die Blutkörperchen in großer Menge zur Verfügung standen und überdies durch 12 Stunden den Schädigungen des extravasalen Aufenthaltes ausgesetzt gewesen waren, doch keine Phagocytose stattfand und auch das Eisen in den Epithelien der a-Drüsen keine Vermehrung zeigte, glauben wir mit Sicherheit die Entstehung des gelbbraunen Pigmentes aus Erythrocyten zumindest im Bereiche der Schweißdrüsen und deren unmittelbarer Umgebung ablehnen zu müssen. Allerdings bleibt es unentschieden, ob nicht anderenorts im Körper zugrunde gegangene, rote Blutkörperchen das eisenhaltige Material liefern könnten, das dann auf dem Blutwege den a-Drüsen zugeführt und hier zu der Substanz mit positiver Turnbull-Reaktion umgearbeitet würde. Es ist natürlich sehr naheliegend, irgendwo im Körper gefundenes Eisen auf zugrunde gegangene rote Blutkörperchen zu beziehen, da diese ja weitaus am meisten Eisen unter den Zellen des menschlichen Körpers enthalten; doch ist Eisen in geringen Mengen in allen Geweben und Säften vorhanden, und es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß aus diesem ubiquitären Eisen, das mit unseren jetzigen mikrochemischen Methoden nicht nachweisbar ist, von den secernierenden Epithelien der a-Drüsen der Axilla jene Substanz bereitet würde, die mit der Turnbull-Methode die blaue Farbe annimmt. Die weiter oben zitierten Untersuchungen *Ledofskys* zeigen aber, daß auch, wenn große Mengen Eisen in Form von Ferrum oxydatum-saccharatum im Blute kreisen, es nicht zu einer Vermehrung des mikrochemisch nachweisbaren Eisens in den a-Drüsenepithelien kommen muß; es scheint daher, daß das Eisen den a-Drüsen der Axilla in einer bestimmten Form angeboten werden muß, um zum Aufbau der Substanz mit positiver Turnbull-Reaktion verwendet werden zu können. Doch glauben wir, daß bei dem heutigen Stande der Kenntnisse über den intermediären Eisenstoffwechsel die Frage über die Genese der Eisenverbindung in den Schweißdrüsenepithelien noch nicht spruchreif ist.

Es erhob sich nun die Frage, ob das in den a-Drüsen der Axilla gefundene Eisen sich auch in den apokrinen Drüsen anderer Lokalisation oder in ekkrinen Drüsen fände. Apokrine Drüsen finden sich beim Menschen außer in der Axilla noch im äußeren Gehörgang, in der Circumanalgegend und im Bereiche des Warzenhofes. Wir untersuchten Hautstücke des äußeren Gehörganges von drei Leichen und solche der Circumanalgegend von 10 Leichen. Im äußeren Gehörgang konnten wir niemals Eisen nachweisen, obwohl relativ viele a-Drüsen

in den untersuchten Schnitten zu sehen waren. Dagegen zeigte sich unter den a-Drüsen der Circumanalgegend, die hier so spärlich vorkommen, daß man in vielen Schnitten überhaupt keine zu Gesicht bekommt, eine a-Drüse blaugrünlich verfärbt; sonst war im Bereiche der Circumanalgegend nie auch nur eine Spur Eisen nachweisbar.

Bezüglich der a-Drüsen des äußeren Gehörganges möchten wir uns ein abschließendes Urteil noch nicht erlauben, da zu wenig Material untersucht wurde. In der Circumanalgegend scheint ab und zu mikrochemisch nachweisbares Eisen in den a-Drüsen vorzukommen; die a-Drüsen des Warzenhofes haben wir nicht untersucht.

In den e-Drüsen konnte niemals Eisen gefunden werden. Wir untersuchten nicht bloß die gelegentlich der Besichtigung der Präparate von Hautstellen mit a-Drüsen beobachteten e-Drüsen, die neben jenen ja stets anzutreffen sind, sondern fertigten auch von der Fußsohlenhaut Präparate an, da hier nur e-Drüsen vorkommen und zwar in besonders großer Zahl und schöner Ausbildung, so daß keine differentialdiagnostischen Erwägungen in Betracht kommen; dann sind sie auch gerade in der Haut der Planta pedis besonders schön ausgebildet und in großer Menge vorhanden.

Wenn wir das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zusammenfassen, so ist nachgewiesen, daß sich mit großer Regelmäßigkeit mit Hilfe der Turnbull-Reaktion Eisen in den Epithelien der a-Drüsen der Axilla nachweisen läßt und daß jenes schon von *Koelliker* als gelbe und braune Körperchen beschriebene Pigment zum Teil die Eisenreaktion gibt.

Mit Ausnahme der a-Drüsen der Axilla und einer einzigen a-Drüse der Circumanalgegend, konnte niemals Eisen in a- oder e-Drüsen nachgewiesen werden, *so daß wir in diesem positiven Eisenbefunde in den a-Drüsen der Axilla ein spezifisches Merkmal der Drüsen dieser Gegend erblicken müssen.* Über das Ausgangsmaterial, das zum Aufbau des eisenpositiven Pigmentes in den a-Drüsen der Axilla dient, können wir nichts Positives aussagen. Der Phagocytose intakter Blutkörperchen oder deren Umwandlungsprodukten nach lokaler Zerstörung durch die Epithelzellen der a-Drüsen der Axilla glauben wir auf Grund unserer Versuche eine Bedeutung für das Zustandekommen der Eisenverbindung mit positiver Turnbull-Reaktion absprechen zu müssen. Dagegen möchten wir der Vorstellung Raum geben, daß die geringen Eisenmengen des Blutplasmas oder der Lymphe eine wesentliche Rolle beim Aufbau der fraglichen Substanz mit positiver Turnbull-Reaktion spielen könnten.

Literatur.

Roessle, Beitr. z. pathol. Anat. **41**. Die übrige Literatur vgl. bei *Schiefferdecker*, Zoologica **27**, 72. 1922.

Über den feineren Bau der Cuticula (Epidermicula) des menschlichen Haares.

Schlußwort zur Diskussion mit Herrn Prof. W. Frieboes.

Von

Prof. **W. J. Schmidt**, Bonn.

(Zoolog. Institut.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. November 1924.)

Durch seine Ausführungen im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 473—476 glaubt Herr Prof. *Frieboes* meine Einwände (**147**, 237—250) gegen die von ihm vertretene Auffassung, dem menschlichen Haar fehle eine Cuticula und die Elemente seiner Rinde seien zopfartig verflochten „mit wenigen Worten ad absurdum" geführt zu haben. Mit Ausnahme eines unten genauer besprochenen Punktes vermisse ich aber in diesen neuen Darlegungen *Frieboes*' überhaupt eine sorgsame und nüchterne Erwägung dessen, was ich gegen seine Lehren vom Bau des Haares vorbrachte. Z. B. äußert *Frieboes* auch nicht *ein* Wort dazu, wie das *säge*artige Profil der Cuticula mit ihrer Deutung als Kantenansicht eines Geflechtwerkes in Einklang zu bringen ist. Und wenn unser Autor unter Punkt 1 mitteilt, daß auch er Entbündelungserscheinungen am Haar kennt und dazu bemerkt „Kommentar überflüssig, Irrtum darin ausgeschlossen", so wird doch damit keineswegs die Schwierigkeit beseitigt, die in den Entbündelungserscheinungen für die *Frieboes*sche Auffassung liegt — zeigt doch z. B. ein zopfartiges Geflecht nicht in dem hohen Maße wie ein parallelfaseriges Bündel die Neigung zu Längsspaltung — und ebensowenig ist mit diesen Worten widerlegt, daß die Schwefelsäure-Ammoniakmethode eine Entbündelung des Haares herbeiführt, die ein Flechtwerk vortäuschen kann.

Protestieren muß ich aber, daß Herr *Frieboes* (Punkt 2) einen Satz in Anführungszeichen bringt, von dem der Leser nach dem Zusammenhang nur glauben kann, er sei *wörtlich* meiner obengenannten Abhandlung entnommen. Während es aber bei *Frieboes*, scheinbar von mir herrührend, heißt: „Man müßte die Faserdurchflechtung auch im Haar finden", lautet die Stelle bei mir: „Beruhte die Oberflächenzeichnung des Haares auf seiner Zusammensetzung aus verflochtenen Faserbündeln, wie *Frieboes* annimmt, dann müßte eine ähnliche Struktur auch bei Einstellung auf das *Innere* des Haares (bzw. der Rinde) wahrnehmbar sein. Es ist aber bekannt und leicht durch verschiedenes Einstellen des Objektivs zu bewahrheiten, daß die hier behandelte Struktur *nur* der äußersten Oberfläche des Haares zukommt." Wenn der Autor nun hierzu seinen Lesern weiter sagt, daß die Unna-Methode im Inneren des Haares den (angeblich zopfartigen) Tonofibrillenverlauf zutage bringt, so räumt das doch nicht die von mir in oben zitierter Stelle betonte Tatsache aus der Welt, daß die Oberfläche des Haares eine *ganz andere* charakteristische Struktur besitzt als die Rindenmasse!

Von der Richtigkeit dieser meiner Behauptung kann der Leser sich zunächst durch Betrachten meines Photogramms (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 248; Abb. 2) überzeugen, das sowohl die durch die Cuticula bedingte *Quer*zeichnung

als auch die der Rinde eigene *Längs*streifung zugleich (übereinander) gut erkennen läßt. Aber auch aus *Frieboes' eigenen Worten und Abbildungen* geht hervor, daß es sich so verhält: In Zeitschr. f. d. ges. Anat. (Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch., Abt. 1, **61**, 153. 1921) sagt nämlich unser Autor von der Oberflächenzeichnung (*Cuticula*), daß sie aus „quer zur Richtung des Haares" verlaufenden Linien bestehe und in Abb. 3 ebendort stellt er es bildlich auch so dar. Von der Struktur der Haar*rinde* heißt es aber (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 473—474), daß der Faserverlauf im unteren Teil des Haares „ziemlich steil schräg" ist, ja daß die Fasern im oberen Haarabschnitt sich „spitzwinklig" schneiden, und die Abb. 1 und 2 an dieser Stelle belegen aufs deutlichste, daß der große Durchmesser der Maschen des „Fasergeflechtes" der Rinde der Haarachse *parallel* geht, während gemäß dem vorhin Gesagten es sich mit den Maschen der Oberflächenzeichnung gerade umgekehrt verhält. So findet sich also bei *Frieboes* da eine unbefangene und richtige Darstellung der Tatsachen, wo sie ihm für seine theoretischen Auffassungen bedeutungslos zu sein scheinen.

Ausführlicher hat sich *Frieboes* nur zu meinen Befunden bei der *Schwefelsäure-Ammoniakmethode* geäußert. Er gesteht ein, daß sich bei kontinuierlicher Beobachtung der Veränderungen, die das genannte Verfahren am Haar erzeugt, „dieselben Bilder wie bei *W. J. Schmidt*" ergeben „wenn sie auch wohl anders zu deuten sind." Daß *Frieboes* mit seiner *jetzigen* Deutung, die auf der Oberfläche des Haares abblätternde Masse sei ein *erstarrter Protoplasmaüberzug*, gegen früher eine Meinungsänderung vollzieht, verschweigt er seinen Lesern. Meine Kritik (Dermatol. Zeitschr. **36**, 25, ebendort S. 90) hatte nämlich an die *Frieboes*sche Abb. 5 in Zeitschr. f. d. ges. Anat. (Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch., Abt. 1, **61**, 156. 1921) angeknüpft, und ich bemerkte damals, daß die auf der Oberfläche „borstenartig aufgereihten" Gebilde, die *Frieboes* als *losgesprengte Haarfäserchen* (also Teile der Rinde!) bezeichnete, die abblätternden *Cuticula*zellen seien. *Damals* protestierte *Frieboes* (Dermatol. Zeitschr. **36**, Heft 2) heftig gegen diese meine Deutung seiner Abbildung; *jetzt* aber handelt es sich dabei für ihn um eine dünne, zwischen zelliger Cuticula und Fasergeflecht der Rinde gelegene Schicht erstarrten Protoplasmas. Teile dieser Plasmaschicht sollen beim Rollen des Haares im Beginn der genannten Behandlung als mannigfach gestaltete lamellöse Gebilde abbröckeln und von mir „kritiklos" als Cuticulazellen angesehen worden sein. Wenn *Frieboes* ergänzend bemerkt, daß die abblätternden Massen „entweder nur erstarrtes Protoplasma darstellen oder meistens die obersten Faserlagen des Haarfaserwerks mitenthalten", so trifft das letzte für die von mir geschilderten Befunde nicht zu.

Zu dieser *neuen* Deutung von *Frieboes*, die doch wenigstens zugibt, daß auf der Haaroberfläche ein Etwas ist, von dem früher bei unserem Autor nie die Rede war, möchte ich zunächst bemerken, daß es keineswegs nötig ist, das Haar zu rollen, um diese Gebilde abzulösen, sondern daß sie bei genügend weit getriebener Schwefelsäure-Ammoniakbehandlung spontan abfallen. Und zwar gehen diesem Ablösen stets die von mir mit Mikrophotogrammen (Arch. f. Dermatol. u. Syphils **144**, 248; Abb. 2—4) belegten, sehr charakteristischen Abblätterungsbilder voraus, die ich den Leser (auch mit Rücksicht auf die folgenden Darlegungen) nochmals genau zu betrachten bitte! Wenn nun das, was abblättert, eine regellos zerfallende Protoplasmaschicht wäre, wie ist es dann möglich, daß die abblätternden Teile im Beginn ihrer Lösung *stets* dem distalen Haarende ihren zunächst frei werdenden Rand zukehren? (vgl. die eben genannten Photogramme!). Wie kommt es ferner, daß diese angeblich abplatzenden Stücke einer homogenen Protoplasmalage, deutlich *dachziegelartig* geschichtet, *mehrfach* übereinander liegen? Solche Erwägungen hat Herr *Frieboes* wohl nicht angestellt, sonst müßte er doch die Nichtigkeit seiner neuen Deutung erkannt haben.

Meine Beweisführung glaubt Herr *Frieboes* widerlegen zu können, indem er (Punkt 2a, b) **Schemata** (Abb. 1 und 2 in **147**, 473—476) bringt, in denen die Dinge so dargestellt sind, wie sie sich seiner Ansicht nach verhalten sollen, während doch nur naturgetreue Abbildungen als Beweisstücke gelten können. Von mir dagegen verlangt *Frieboes* den Beweis für eine *allgemein* vertretene, bereits *vielfältig* mit *getreuen* Bildern — ich verwies z. B. bereits auf *Schaffer* in Verhandl. d. Anat. Ges. 1914, S. 100 — belegte Anschauung, daß die kernhaltigen Cuticulazellen im oberen Teil des Haares zu jenen kernlosen Schüppchen werden, die mit der Schwefelsäure-Ammoniakmethode zum Abblättern gebracht werden können[1]).

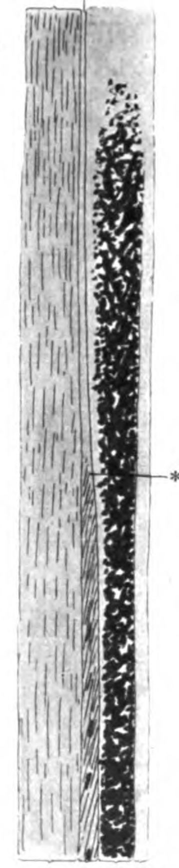


Abb. 1. Übersicht eines Teiles des Grenzgebietes von Haar und innerer Wurzelscheide eines menschlichen Kopfhaares am Längsschnitt. *R* Haarrinde, *Ep* Epidermicula (Haarcuticula), *Hu* Huxleysche, *He* Henlesche Schicht. Bei * auffällige Verschmälerung der Epidermicula. Vergrößerung 876 : 1.

So grotesk mir nun dieses Verlangen von *Frieboes* auch erscheint, so komme ich ihm im folgenden nach, weil dieser Punkt der wesentliche in der ganzen Auseinandersetzung über die Cuticula ist, und ich auf einige bisher wenig oder gar nicht beachtete Einzelheiten im Bau der Cuticula die Aufmerksamkeit lenken möchte.

Da es für mich als Zoologen nicht ganz einfach ist, an gut konservierte menschliche Kopfhaut zu gelangen, bin ich Herrn Prof. Dr. *Sobotta* in Bonn zu großem Dank verpflichtet, daß er mir aus seinen Präparatenschätzen bereitwilligst eine Anzahl von Objektträgern mit Flach- und Querschnitten durch die Kopfhaut eines Hingerichteten zur Verfügung stellte. Diese z. T. sehr dünnen Schnitte waren in *Müller*scher Flüssigkeit fixiert und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Diese Präparate habe ich hinsichtlich der Cuticula gründlich durchgearbeitet und die Abbildungen danach mit größter Sorgfalt gezeichnet, insbesondere den *Umriß einer jeden dargestellten Cuticulazelle* (Abb. 2—6) unter Anwendung der besten apochromatischen Optik mit dem *Abbe*schen *Zeichenapparat festgelegt;* bei der Reproduktion wurden die Abbildungen auf $^4/_5$ verkleinert und die Vergrößerungsangaben sind entsprechend reduziert. Ferner stellte ich selbst Querschnitte durch den freien, aus der Haut hervorragenden Teil von menschlichen Kopfhaaren her.

[1]) *Frieboes* glaubt für seine Ansicht, die Cuticulazellen des Haares bröckelten in seinem oberen Teil ab, auf den *Nagel* als Analogon verweisen zu sollen. Da aber bisher niemand dem Nagel eine Cuticula zugesprochen hat, und der Nagel sich nach Entwicklung, fertigem Zustand und Leistung tiefgreifend vom Haar unterscheidet, auch die vergleichende Anatomie keine phyletischen Beziehungen zwischen Nagel und Haar kennt, so scheint mir dieser Vergleich wenig förderlich. — Wenn *Frieboes* weiter mich auf die *Unna-Methode* zur Darstellung der Tonofibrillen verweist, so habe ich bereits dargelegt (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, 239), daß die Ergebnisse dieser Färbung für die *Cuticula* ganz bedeutungslos sind; im übrigen bringt sie die Tonofibrillen der Rinde vielleicht schöner, aber keineswegs *anders* als die sonst zu ihrer Darstellung geeigneten Verfahren zum Vorschein.

In Abb. 1 habe ich zur besseren Orientierung des Lesers ein Übersichtsbild des Grenzgebietes von Haar und innerer Wurzelscheide wiedergegeben, in dem *R* die Haarrinde, *Ep* die Haarcuticula = Epidermicula[1]), *Hu* die Huxleysche, *He* die Henlesche Schicht ist. Bekanntlich ist nun eine Orientierung in der Länge des Haares (auch an Querschnitten) leicht dadurch möglich, daß im Bereich der Zwiebel Henlesche *und* Huxleysche Schicht kerato- (bzw. tricho-) hyalinhaltig sind, nach oben hin aber bald die Henlesche und erst viel später die Huxleysche Schicht diese Körnung verliert. Am unteren Ende unserer Abb. 1 ist die Henlesche Schicht bereits keratohyalinfrei, während die Huxleysche erst im oberen Teil des Bildes ihr Keratohyalin allmählich verliert. Im unteren Teil des dargestellten Gebietes sind die einzelnen Zellen der Cuticula (*Ep*) kernhaltig und gut geschieden; im oberen Teil dagegen erscheint die Cuticula (unter *schwacher* Vergrößerung) etwas oberhalb der mit Sternchen bezeichneten Stelle, an welcher sie sich ziemlich unvermittelt verdünnt, als helle homogene Masse, als jene Schicht auf der Haaroberfläche, die nach *Frieboes* aus einem erstarrten Protoplasmaüberzug bestehen sollen. Ich schildere nun die Einzelheiten im Bau der Epidermicula einmal (Abb. 2 und 3) in dem Gebiet unterhalb des *, dann aber (Abb. 4 und 5) in dem Gebiet oberhalb des * in Abb. 1.

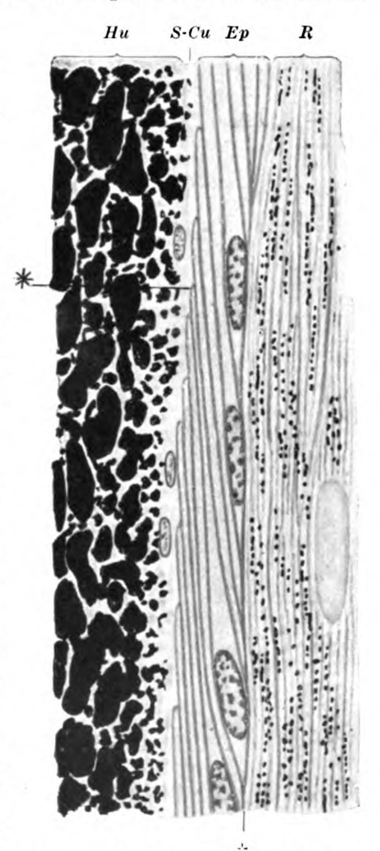


Abb. 2. Aus einem Längsschnitt eines menschlichen Kopfhaares (Niveau: unteres Ende der Abb. 1). *Hu, Ep, R* wie in Abb. 1. *S-Cu* Scheidencuticula. + und ∗ bezeichnen proximales und distales Ende ein und derselben Cuticulazelle. Vergr. 1440 : 1.

In dem ersten Bereich, ungefähr entsprechend dem unteren Ende der Abb. 1 bietet sich die Cuticula (*Ep*) unter stärksten Vergrößerungen am *Längsschnitt* so dar, wie in Abb. 2 dargestellt. Sie besteht aus bereits stark zur Oberfläche des Haares abgeplatteten Zellen, die so übereinander gelagert sind, daß der größte Teil einer jeden von anderen, der Haarzwiebel näher gelegenen Cuticulazellen überdeckt wird, so daß von einer jeden Zelle nur ein *sehr geringer* Teil (im Schnitt gemessen etwa $^1/_8$ der Längsausdehnung) an die Oberfläche des Haares tritt, bzw. an die Scheidencuticula (*S-Cu*) angrenzt. Auch die Rinde (*R*) berühren die einzelnen Cuticulazellen nur mit einem Bruchteil ihrer Länge. Es trifft also die gewöhnliche Bezeichnung für das Lageverhältnis dieser Zellen „dachziegelig" das wahre Verhalten nicht ganz, weil ja Dachziegel in der Neigungsrichtung des Daches sich zu 2—3 überdecken, die *Cuticulazellen* aber *in 5—7facher Schicht sich überlagern* (vgl. Abb. 2). Vergleicht man nun hiermit die Mikrophotogramme, die ich (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, 248; Abb. 2—4) von Haaren gegeben habe, die mit

[1]) Die Bezeichnung Epidermicula (oder Oberhäutchen) ist vergleichend histologisch besser, weil diese Lage eine Zellschicht, nicht aber eine echte Cuticula, d. h. nichtzellige Differenzierung auf der freien Flächen von Epithelzellen, ist.

Schwefelsäure-Ammoniak behandelt wurden, so ergibt sich: die hier *abblätternden Teile der Haaroberfläche* (nach *Frieboes* Bröckel einer Protoplasmaschicht) besitzen *dieselbe charakteristische Schichtung wie die kernhaltigen Cuticulazellen!*

Kehren wir zunächst aber wieder zum Längsschnitt der Cuticula zurück. Um eine deutliche Vorstellung von der starken Abplattung und dadurch hervorgerufenen Längsstreckung der Zellen zu erhalten, habe ich in Abb. 2 das untere, proximale Ende einer Zelle mit +, das obere distale der gleichen Zelle mit * bezeichnet. Eine genauere Betrachtung läßt nun einen bemerkenswerten Unterschied in der Form dieser beiden Zellabschnitte am Längsschnitt erkennen. Am oberen (*) erscheint das Zellende abgerundet und von einer gewissen Dicke, am unteren (+) aber schärft es sich ganz fein zu (Abb. 2). Dieses Verhalten bedingt

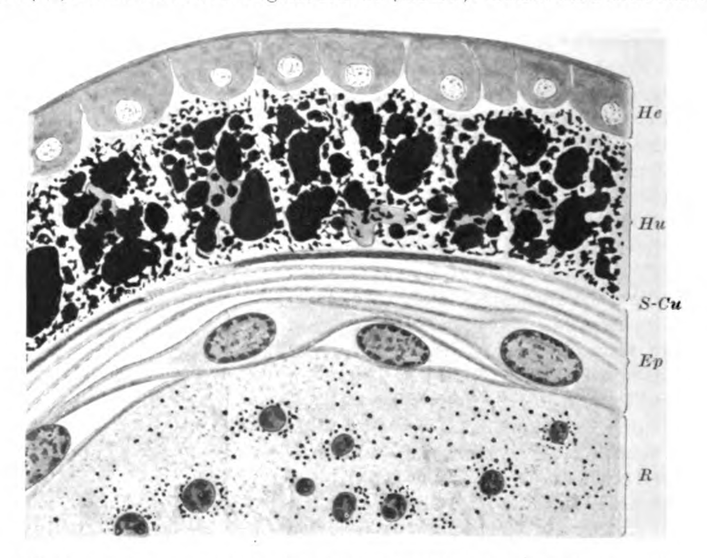


Abb. 3. Aus einem Querschnitt durch ein menschliches Kopfhaar (Niveau: unteres Ende der Abb. 1). Bezeichnungen wie in Abb. 1 u. 2. Vergr. 1440 : 1.

ein verschiedenes Verhalten des *Außen-* und des *Innen*konturs der Cuticula; der äußere zeigt den bekannten *sägeartigen* Verlauf; der innere dagegen ist *glatt*, kaum merklich gewellt. *Frieboes* behauptet nun, das sägeartige Profil, wie man es bekanntlich auch an dem aus der Haut frei vorragenden Abschnitt des Haares (also dort, wo es *Frieboes'* Ansicht nach die Cuticula längst verloren hätte!) beobachten kann, durch ein Hervortreten der Geflechtsstruktur der Rinde an die Haaroberfläche bedingt wäre. Unsere Abb. 2 (siehe auch 4!) lehrt aber aufs deutlichste, daß die Haaroberfläche *unter* der Cuticula *glatt* ist; mit dem Ablösen der Cuticula müßte also das sägeartige Profil *verloren* gehen. Weil es aber dem Haar in seiner ganzen Länge (insbesondere distalwärts von dem hier betrachteten Gebiet) zukommt, so folgt daraus, daß auch die *Cuticula das Haar in seiner ganzen Länge begleitet* und nicht irgendwo sich ablöst!

Über den *Bau* der Cuticulazellen sei noch folgendes bemerkt (Abb. 2). Von dem zart gefärbten *Plasma* hebt sich eine dünne stärker tingierbare, *verhornte Außenschicht* (sog. „Membran") ab. Der *Kern* der Zellen liegt in ihrem die Haarrinde tangierenden Abschnitt und berührt die verhornte Membran bereits beiderseits. Sein Chromatin ist in eine größere Anzahl kleiner Brocken verteilt.

Die *Haarrinde* tritt mit ihren Tonofibrillen *unmittelbar* bis an den Innenkontur der Cuticula heran (Abb. 2); so bleibt hier kein Raum für eine „Protoplasmaschicht" von solchem Umfang, wie *Frieboes* neuestens postuliert und in seinem Schema 1 darstellt, und die der Dicke der abblätternden Lamellen bei der Schwefelsäure-Ammoniakmethode entspräche. Die Tonofibrillen der Rinde waren an dünnen Schnitten recht gut kenntlich und treten vor allem im polarisierten Licht schön hervor; sie sind die Träger der Doppelbrechung der Rinde (wie der Epidermis überhaupt), was ich an anderer Stelle ausführlich begründet habe[1]).

Vergleichen wir nun mit dem bisher betrachteten Längsschnitt einen *Querschnitt* durch die Cuticula im gleichen Niveau des Haares (Abb. 3): Es folgen von oben nach unten im Bild: *He* die bereits trichohyalinfreie Henlesche, *Hu* die noch trichohyalinhaltige Huxleysche Schicht, deren Zellgrenzen durch die Verteilung der Körner sich absetzen, die sehr dünne Scheidencuticula *S-Cu* mit ihren enorm abgeplatteten, im Schnitt stäbchenförmigen Kernen, dann die Haarcuticula *Ep* und schließlich der angrenzende Teil der Rinde *R*. In Übereinstimmung mit dem Befund am Längsschnitt stellen wir auch hier 5—7 faches Überlagern der Cuticulazellen fest, ferner die Gliederung der Zellen in Plasma und verhornte „Membran", die Anordnung der Kerne in dem unmittelbar der Rinde anliegenden Teil der Zellen. Weiter erkennen wir aber, daß die hier der Beobachtung zugänglichen *Seiten*ränder der Zellen sich ebenfalls zuschärfen, z. T. zwischen benachbarten Zellen endigen, z. T. (mit ihrem, auf die Haarlänge bezogen, distalen Abschnitt) an der Haaroberfläche gegen die Scheidencuticula auslaufen. Hier so wenig wie auf dem Längsschnitt ist von einer fibrillenfreien Plasmaschicht zwischen zelliger Cuticula und faseriger Rinde auch nur eine Spur sichtbar.

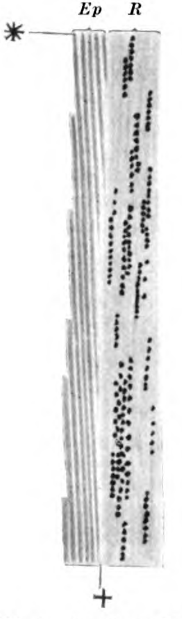


Abb. 4. Aus einem Längsschnitt durch ein menschliches Kopfhaar (Niveau: oberes Ende der Abb. 1). Bezeichnungen wie in Abb. 1. + und * geben proximales und distales Ende ein und desselben kernlosen Schüppchens an. Vergrößerung 1440:1. (Vgl. Abb. 2.)

Prüfen wir nun das Verhalten der Epidermicula in dem *höheren Niveau* etwa entsprechend dem *oberen* Ende von Abb. 1, oder noch höher in der Gegend der Talgfollikeleinmündung, oder sogar dort, wo das Haar aus der Haut austritt, wo es also nach *Frieboes* die Cuticula bereits verloren hätte, so ergibt sich zunächst für den *Längsschnitt* folgendes (Abb. 4): *Dieselben charakteristischen Strukturen, die wir oben kennen lernten* (vgl. Abb. 2) *begegnen uns hier wieder.* Die *Schichtungsverhältnisse*, die *Zuschärfung* der sich deckenden Elemente am *proximalen* (+) Ende, ihre *Abrundung* am *distalen* (*), damit auch der *sägeartige Außen-*, der *glatte Innenkontur. Niemand*, glaube ich, wird angesichts dieser Übereinstimmungen zweifeln, daß die in den Abb. 2 und 4 mit *Ep* bezeichneten Haarschichten identisch sind und also *auch hier* (Abb. 4) *die Cuticula vorhanden ist.* Freilich sind hier Zellplasma und Kern geschwunden, und die verhornte Membran hat sich von beiden Seiten der Zelle her bis zu inniger Berührung aneinander gelegt, so daß die Zelle wie eine einheitliche Lamelle im Durchschnitt erscheint. Damit hat sich die Dicke der Cuticula fast bis auf die Hälfte verringert. Diese Änderung vollzieht sich gemäß Abb. 1 nicht allmählich, sondern — wie bekannt — an der mit * (Abb. 1)

[1]) Die Bausteine des Tierkörpers in polarisiertem Lichte. Bonn 1924 (vgl. S. 359f).

bezeichneten Stelle ziemlich unvermittelt. Wie man sieht, durchläuft eine Cuticulazelle wesentlich dieselben Wandlungen wie eine jede Epidermiszelle bei der Verhornung: die Keratinbildung vollzieht sich in der Zellperipherie, nach ihrer Vollendung schwinden Plasma und Kern und die leere „Membran" wird zu einer dünnen Lamelle zusammengepreßt.

Diese kernlosen Cuticulaschüppchen, wie man sie nun nennen kann, deren Zellgrenzen dauernd bestehen bleiben, lassen sich durch die Schwefelsäure-Ammoniakmethode zum Abblättern bringen; ich verweise nochmals auf die *Übereinstimmung von Abb. 4 mit den Photogrammen* in Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, 248; Abb. 2—4.

Zur Vervollständigung unserer Befunde sei schließlich noch die Cuticula in der *Höhe der Talgdrüsenmündung* am *Querschnitt* (Abb. 5) wiedergegeben (zum Vergleich mit Abb. 3): Auch hier die charakteristischen Anordnungsverhältnisse der kern- und plasmalosen Zellen. Das *gleiche Bild* kehrt auch in *allen höheren Abschnitten* des Haares wieder, wie ich mich an Querschnitten durch den *frei hervorstehenden Teil von Kopfhaaren* (Niveau etwa 1 cm Abstand von der Hautoberfläche) überzeugt habe. *Auch hier findet sich also die Cuticula.*

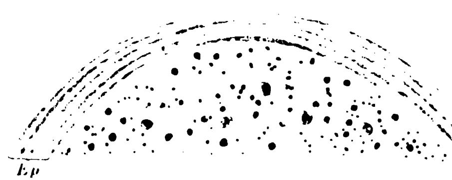


Abb. 5. Aus einem Querschnitt durch ein menschliches Kopfhaar (Niveau: oberes Ende der Abb. 1). Bezeichnung wie in Abb. 2. Vergr. 1440:1. (Vgl. mit Abb. 3.)

Da es zu viele Abbildungen erfordern würde, den allmählichen Übergang von Bild 2 zu 4 bzw. 3 zu 5 durch noch weitere Zeichnungen zu belegen, habe ich in Abb. 6 statt dessen eine Reihe einzelner Cuticulazellen aus verschiedenen aufeinander folgenden Niveaus nach einen Längsschnitt in getreuen Umrissen wiedergegeben; die Linie rechts in der Abbildung kennzeichnet die Grenze der Epidermicula gegen die Haarrinde. Man gewinnt so eine eindringliche Vorstellung von den Form- und Stellungsänderungen, die eine Cuticulazelle auf dem Wege von der Haarzwiebel bis zum verhornten Schaftabschnitt durchläuft, wobei sie aus einer lebenden Zelle zum toten Schüppchen wird.

So ergaben unsere Befunde eine vollständige Bestätigung der bisherigen, einzig und allein von *Frieboes* bestrittenen, Auffassung über Wesen und Herkunft der Epidermicula: *Die kernhaltigen Cuticulazellen am noch weichen, lebenden Teil des Haarschaftes gehen unter Änderung ihrer Form und Anordnung, unter Verhornung ihres peripherischen Anteiles, Schwund von Kern und Plasma, schließlich durch starke Abflachung in jene bekannten, homogenen Schüppchen über, die dicht aneinander gepreßt und fest an der Rinde haftend, sich mit dem größten Teil ihrer Fläche mehrfach überlagern und in dieser Form das Haar weiterhin bis zu seinem Ende begleiten; sie lassen sich an dünnen Längs- und Querschnitten mit guten optischen Mitteln in der ganzen Länge des Haares in ihrer charakteristischen Anordnung nachweisen, und können durch verschiedene Mittel, z. B. die Schwefelsäure-Ammoniakmethode, zum Abblättern gebracht werden. Die von Frieboes wiederholt aufgestellte Behauptung, die Cuticula bröckele in einem gewissen Niveau des Haares ab und über dieses Niveau des Haares hinaus fehle eine Cuticula, ist und bleibt unrichtig.*

Noch gar manches ließe sich z. B. vom vergleichend-anatomischen Standpunkt gegen *Frieboes'* Ansichten über die Haarcuticula und gegen seine Lehren über die Epidermis im allgemeinen vorbringen. Aber hier gilt: Sapienti satis! Mir fehlt Zeit und Neigung, mich weiter mit *Frieboes'* Lehren zu beschäftigen. Hat mich doch die Erfahrung belehrt, daß unser Autor seinen theoretischen Vorstellungen den Vorrang vor den Tatsachen läßt und gegen ihn erhobene Einwände nicht

ernstlich beachtet, sondern nur mit schneidigen Worten abzuwehren versucht. Auch empfinde ich einen tiefgreifenden Unterschied zwischen *Frieboes'* und meiner Auffassung von der Methode wissenschaftlicher Forschung, wenn jener Autor bekennt: „Was man glaubt, soll man wissenschaftlich zu beweisen versuchen" (Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **68**, 387. 1923). Also erst der Glaube und dann der auf Tatsachen fußende Beweis! Ohne zu verkennen, daß auch im naturwissenschaftlichen Denken Deduktion und Phantasie eine Rolle spielen, scheint mir doch im wesentlichen naturwissenschaftliches Forschen von *Beobachtungen auszugehen* und durch ihre Generalisation (Induktion) zu allgemeineren Sätzen zu führen. Theorie ist *mir* gedankliche *Nach*bildung der Wirklichkeit *auf Grund der beobachteten Tatsachen*, nicht aber ein Glauben.

Bei solcher grundsätzlichen Verschiedenheit der Einstellung breche ich die Auseinandersetzung mit *Frieboes* hiermit **endgültig** ab, in der festen Überzeugung, daß die Lehren dieses Autors nur eine Episode in der Wissenschaft darstellen, die spurlos verschwinden wird. In solcher Auffassung können mich nur bestärken die Urteile, welche mir völlig fernstehende Autoren, 2 Jahre nach meiner Kritik (Dermatol. Zeitschr. **36**, 1. 1922) abgeben. *Boris Shapiro* (Quart. journ. of microscop. science **68**, 139. 1924) faßt seine Meinung über *Frieboes'* Lehren in die Worte zusammen: „The structure of the epidermis is cellular, the syncytial theory of *Frieboes* being in disagreement with the histological, embryological and physiological evidence." Und *H. Hoepke*, der den *Frieboes*schen Lehren wohlwollend einen gesonderten Abschnitt seiner Arbeit (Ergebn. Anat. u. Entwicklungsgesch. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: **25**, 185. 1924) widmet, muß auch gestehen: „Bisher ist die Ansicht *Frieboes'* von keiner Seite bestätigt worden, auch in Einzelheiten ist keinerlei Zustimmung erfolgt"[1]).

Ich will nicht verkennen, daß durch *Frieboes'* Arbeiten ein heißes Streben weht, Bau und Funktion der Haut in innigere Beziehung zu setzen, als bisher meist geschehen. Und so dürften sie vielleicht auch, trotz der vielen tatsächlich falschen Daten, die dem Lernenden gefährlich sind, den Gereiften aber nicht beirren können, das Verdienst haben, die Aufmerksamkeit auf diese Zusammenhänge gelenkt zu haben und ihre Bearbeitung anzuregen. So scheide ich denn von Herrn Prof. *Frieboes* mit einigen Worten aus einem Brief *K. F. Wolffs* an seinen Gegner *A. v. Haller:* „Was den Streitpunkt zwischen uns anbetrifft, so denke ich folgendermaßen ... Für mich in gleicher Weise wie für Euch ... ist die Wahrheit die erste Sorge ... Wir forschen nur um der Wahrheit willen, wir suchen, was richtig ist. Warum sollte ich daher mit Euch streiten ... "

Abb. 6. Eine Reihe von Cuticulazellen aus verschiedenen im Längsschnitt aufeinanderfolgenden Niveaus eines menschlichen Kopfhaares. Vergr. 1440 : 1.

[1]) Ich verweise auch auf *Hoepkes* Vortrag „Epithelfasern und Basalmembran" in Verh. Anat. Ges. 1924, S. 147—155 und die daran anschließenden Diskusionsbemerkungen von *Patzelt, Petersen, Beneke, Benda.*

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie. — Vorstand: Prof. Dr. *G. Riehl.*)

Zur Klinik und Pathologie der Sproßpilzerkrankungen[1]).

Von

L. Arzt,

Assistent der Klinik.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Erkrankungen, welche in ätiologischer Beziehung auf *Sproßpilze* zurückgeführt werden, finden sich in der medizinischen Literatur im allgemeinen nicht gerade so selten. Sichtet man aber das vorliegende Material auf Grund ihres örtlichen Vorkommens, so verteilt sich die *größte Anzahl* der Beobachtungen auf die *Tropen*, insbesondere Südamerika, und schrumpft die Zahl jener Beobachtungen, welche auf Europa entfallen, schon ganz beträchtlich zusammen. Noch eine wesentliche Verringerung erfahren die hierher zu zählenden Erkrankungen, wenn bezüglich der ätiologischen Bedeutung des der Erkrankung zugrundeliegenden Sproßpilzes ein strenger Maßstab angelegt wird. *Da Rocha Lima* hat erst in allerjüngster Zeit eine zusammenfassende Darstellung der verschiedenartigsten Sproßpilzerkrankungen, wie sie der ersten Beobachtungsgruppe zuzuzählen sind, also solchen, die in den Tropen, insbesondere in Südamerika heimisch sind, am Dermatologenkongreß in München 1923 gegeben. Bei der größten Anzahl dieser Beobachtungen handelt es sich nicht immer im strengsten Wortsinne um Hautaffektionen, so daß sie abgesehen von der Örtlichkeit ihres Auftretens auch aus diesem Grunde dem Dermatologen trotz ihres zweifelsohne ganz besonderen allgemein-medizinischen Interesses vielleicht etwas ferner stehen. Ganz anders dürfte es sich bei jenen Fällen verhalten, welche, in Zentraleuropa akquiriert und mit Hautveränderungen einhergehend, in der dermatologischen Literatur vielfach mit dem Namen Blastomykose belegt werden. Auch diese Fälle dürften, meiner Ansicht nach, nicht gar so seltene Vorkommnisse vorstellen, nur wird ihre Zahl durch die in jedem Falle heute zu fordernde Durchführung einer Reihe von Unter-

[1]) Teilweise demonstriert auf der XIII. Tagung der Deutschen dermatologischen Gesellschaft in München 1923.

suchungen in histologischer, bakteriologischer und experimenteller Hinsicht wesentlich restringiert. Auch ich bin mir wohl bewußt, daß in dieser Richtung in jenem Falle, welcher meinen Ausführungen zugrundeliegt, noch manche Lücken auszufüllen wären. Doch glaube ich wohl sagen zu dürfen, daß auch bei Anlegen eines strengen Maßstabes die hauptsächlichst zu erhebenden Forderungen für die Anerkennung einer Erkrankung als Sproßpilzaffektion erfüllt wurden.

Anamnese. 36jährige, ledige Patientin aus Prachatitz; über die Grenzen der alten österreichischen Monarchie niemals hinausgekommen. Seit 15 Jahren ständig in Wien, mit Ausnahme eines 14tägigen Aufenthaltes im Sommer 1922 in ihrer Heimat. Seit längerer Zeit Hausgehilfin bei einem Zahnarzt. Außer Typhus im 16. Lebensjahre bis vor 3 Monaten immer gesund. Damals im Bereiche der rechten Wange ein Knötchen, das Pat. anfangs für einen Acnepustel hielt, das sich aber allmählich bis zu dem jetzt sichtbaren, seit einem Monate stationären Herde entwickelte. Die Affektion unterhalb des linken Auges besteht erst seit 8 Tagen. Drüsenschwellungen niemals beobachtet, ebenso bisher lokal keine Schmerzen. Seit einigen Wochen zunehmende Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, dabei angeblich auch Sehstörungen. Bisherige Therapie: Wiederholte Lapisätzungen.

Status praesens Januar 1923. Sehr große, außerordentlich kräftig entwickelte Person mit vollständig normalem Befund an inneren Organen und Augen. Keine Drüsenschwellungen. Die Untersuchung des Blutes ergab einschließlich der Differentialzählung normale Befunde. WaR., Sachs-Georgi- und Meinicke-Reaktion negativ.

Hautstatus: Auf der rechten Wange, unterhalb des Auges, 4 cm langer und 2 cm breiter Herd von annähernd längsovaler Form, reichlich mit Krusten und Borken bedeckt. Ränder deutlich eleviert, etwas gerötet. Nach indifferentem Salbenverband und Entfernung der Auflagerungen tritt ein seichtes Geschwür zutage, mit nässendem, zartgranulierendem Grunde. Randpartien ziemlich hart, in der Umgebung keine pathologischen Veränderungen, insbesondere nirgends Lymphdrüsen tastbar. Fast symmetrisch auf der linken Wange eine papulöse Efflorescenz von ungefähr Linsengröße, mit rotem Randsaum und einer ganz kleinen Borke im Zentrum, in ihrem Aussehen an einen im Abklingen begriffenen, schleichend verlaufenden, kleinen Furunkel erinnernd. Im Verlaufe von 5 Monaten Reinigung des rechten Ulcus unter H_2O_2-Verbänden und allmählich vollständige Epithelisierung. Von einer Ausheilung soll aber deswegen nicht gesprochen werden, weil während der Beobachtungszeit zu wiederholten Malen epithelisierte Anteile ohne jede Ursache wieder aufs neue exulcerierten. Der Prozeß im Bereiche der linken Wange nahm während der Beobachtung an Größe ständig zu, erreichte allmählich Hellerstückgröße und bestand bei der Entlassung der Pat. in gleichem Ausmaße noch fort.

Diagnose: Staphylogener banaler Prozeß? Tbc? Ca? Für einen banalen Entzündungsprozeß war der Bestand der Erkrankung ein zu langer, so daß eigentlich für die engere Differentialdiagnose nur 2 Affektionen in Betracht kamen: entweder eine tuberkulöse Erkrankung oder vielleicht ein flächenhaft fortschreitendes, exulceriertes Carcinom.

Probeexcision aus dem Geschwürsrand. Fixierung in steigendem Alkohol, Paraffinschnitte, vielfach in Serien, Tingierung nach verschiedenen Färbungsmethoden (siehe weiter unten). Schon bei der ersten Betrachtung konnte ein Epitheliom und eine Tuberkulose ausgeschlossen werden, da ganz spezielle Ver-

hältnisse vorlagen. Den klinischen Veränderungen entsprechend, fanden sich schon in der Epidermis weitgehende pathologische Vorgänge. Während in den peripherst vom Krankheitsherde gelegenen Teilen die schmächtige Epidermis vielfach eine geradlinige Begrenzung mit der Cutis zeigt, entsprechend den Verhältnissen der Gesichtshaut, tritt mehr gegen den Sitz der Erkrankung hin, stellenweise eine Verdickung der ganzen Epidermis auf, die dann wieder zentralwärts immer schmächtiger wird. Dabei verschwinden die Charakteristica der einzelnen Zellagen überhaupt, es bleibt nur eine dünne Lage von Stratum corneum zurück, die in den zentralsten Anteilen auch vollständig fehlen kann. Die schon erwähnten Proliferationsvorgänge in der Epidermis in Form von in die Tiefe gewucherten Zügen von Epithelzellen finden sich ungefähr in der Mitte des Excisionsstückes. Entsprechend den Veränderungen in der Epidermis ist die Cutis in den Randpartien fast überhaupt nicht verändert; es beginnt der pathologische Prozeß erst ungefähr in jenem Anteile, in welchem die Epidermis Proliferationsvorgänge aufweist, um naturgemäß in den zentralen Partien die weitgehendsten Veränderungen zu zeigen. *Buschke*, der ja die histologischen Veränderungen in der Haut des von ihm in Greifswald beobachteten Falles außerordentlich genau beschreibt, unterscheidet geradezu 3 verschiedene Zonen — eine Einteilung, welche vielleicht auch für unseren Fall zutreffen könnte, die ich aber deswegen bei der Beschreibung nicht übernahm, weil es sich bei unserer Excision nur um ein Gewebsstück aus den Randpartien des Krankheitsherdes gehandelt hat, so daß die zentralsten Partien der Affektion selbst in der zur Untersuchung gelangenden Gewebspartie überhaupt nicht enthalten sind. In jenem Anteile der Epidermis, der wegen seiner Proliferationsvorgänge als mittlerer Erwähnung fand, treten nun im Rete Malpigi *große, blasige Zellen auf*, die einen meist seitlich gelagerten, oft auch zusammengedrückten Kern besitzen und deren Protoplasma sich außerordentlich blaß tingiert. Bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung ist das Protoplasma erfüllt von *Einschlüssen*, die sich wieder zentral intensiv färben und eine Membran besitzen, dabei im allgemeinen meist eine kreisrunde Form aufweisen. Die Zahl solcher Einschlüsse in einer Zelle kann eine außerordentlich große werden. Nicht nur im Rete Malpighii, sondern auch in der parakeratotischen Hornschichte lassen sich solche Einschlüsse mitunter einzeln, in der Regel aber zu Haufen zusammengelagert, auffinden. In den zentralsten Anteilen der Excision, wo sich ja nur mehr stellenweise spärlich Lamellen einer hyperkeratotischen Hornschichte, meist aber aufgelagertes Fibrin mit Kerntrümmern dazwischen finden, sind die gleichen Gebilde, in der Regel aber nur einzeln auftretend, wieder vorhanden. Nicht bei allen Einschlüssen aber ist die intracelluläre Lagerung in der Epidermis festzustellen. So kann man in jenem Abschnitte der Epidermis, der wegen der Proliferationsvorgänge besonders erwähnt wurde, zwischen den Zellen des Rete Malpighii, das eine oder andere hefeartige Gebilde finden.

Der *Cutisaufbau* ist vollständig zerstört, gerade noch an den Randpartien ist ein Fasergeflecht erhalten. Sonst grenzt an die Epidermis ein Gewebe, das stellenweise fast nur aus blasigen Zellen aufgebaut ist. Wie die starke Vergrößerung zeigt, kommen diese eigentümlichen Zellelemente dadurch zustande, daß sie mit Einschlüssen vollgepfropft sind, die zentral ein sich verschieden tingierendes Gebilde und um dasselbe herum einen hellen Hof und dann noch eine Membran besitzen. Der Zellkern ist an die Seite gerückt, oft auch abgeplattet, das Zellprotoplasma wird durch diese Einschlüsse vollständig substituiert. Da solche Gebilde das ganze Gewebe ersetzen, so ist es auch mit Schwierigkeiten verbunden, die einzelnen Zellgrenzen festzustellen. Zwischen diesen wabigen Elementen finden sich dann noch, aber nicht sehr zahlreich, Rundzellen und Plasmazellen, mitunter auch noch recht zarte und feine Capillaren. Aber nicht nur in einkernigen,

sondern auch in Zellen, die mehrere Kerne besitzen, treten die Einschlüsse auf, die Kerne werden an den Rand der Zelle gedrängt und bilden einen ausgesprochenen



Abb. 1. Hist. Prot. Nr. 4545. Excision aus dem Ulcus der rechten Wange. Übersichtsbild. Hämalaun-Eosinfärbung. Große vacuolenartige Zellen in der Epidermis und in der Cutis, vielfach Einschlüsse enthaltend. Daneben geringgradige Entzündungserscheinungen.

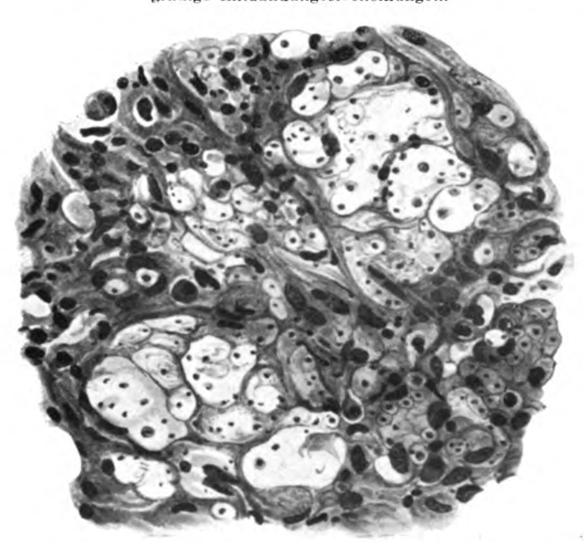


Abb. 2. Hist. Prot. Nr. 4545, starke Vergrößerung. Partie aus der Tiefe des rechten Wangenulcus. Hämalaun-Eosinfärbung. Herde von vacuoligen Zellen mit Einschlüssen.

Kranz oder Halbmond. Waren solche Einschlüsse schon in den Epithelzellen, vor allem im Rete Malpighii früher erwähnt worden, so ist ihr Reichtum in den obersten Schichten der Cutis ein ganz ungeheurer, gegen die Tiefe zu allerdings

nehmen die Einschlüsse an Zahl ab, es treten dann mehr Plasmazellen und Lymphocyten in Erscheinung und auch große Riesenzellen, in denen allerdings wieder in der einen oder anderen sich noch Einschlüsse feststellen lassen. Der Prozeß reicht bis weit hinab in die Cutis und begrenzt sich im subcutanen Fettgewebe, in dem man allerdings auch noch, wenn auch wenig, entzündliche Veränderungen finden kann.

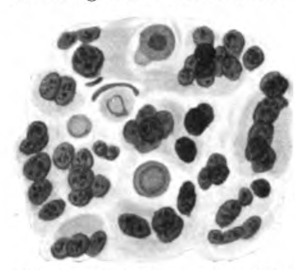


Abb. 3. Ausstrich aus dem Ulcus der rechten Wange, Färbung mit Löffler-Methylenblau. Verschieden geformte, teils auch doppelt konturierte, hefeartige Gebilde.



Abb. 4. Ausstrich, gleiche Färbung. Kleine, hefeartige Gebilde, blau tingiert.



Abb. 5. Ausstrich, gleiche Färbung. Intracellulär gelegene Hefeformen.

Die *Einschlüsse* selbst verdienen eine nähere Besprechung. Ist es schon möglich, sie in dem alkoholfixierten Präparat bei einer gewöhnlichen Hämalaun-Eosinfärbung blaßrot zu tingieren und auf diese Weise zur Darstellung zu bringen, so gelingt ihre Sichtbarmachung weitaus besser bei einer Färbung nach *Gram-Weigert*. Allerdings nicht alle, aber viele von ihnen lassen sich dunkelblau bis schwarzblau tingieren, sind also bis zu einer gewissen Grenze als gram-positiv zu bezeichnen. Ihre Form ist sehr verschiedenartig. Bald sind es ganz kleine Pünktchen, dann wieder größere, runde Gebilde, dann wieder Halbmondformen, dann wieder bekommt man den Eindruck, als ob es sich um schüsselartige Elemente handeln würde. Sie schwanken also ganz außerordentlich in ihrer Größe und in ihrer Form. Aber auch in ihrer Färbbarkeit nach der modifizierten Gramschen Methode besteht insofern eine Differenz, als sich einzelne Elemente viel dunkler, andere wieder lichter färben, ja sogar in einem Einschlusse eine Partie stärker und eine weniger tingiert erscheint. So kann man halbmondförmige Gebilde finden, die auf der einen Seite dunkel tingiert, auf der anderen Seite jenen Anteil, welcher den Halbmond zu einem Kreis ergänzen würde, nur ganz schwach dargestellt erkennen lassen. Gleichgültig aber, ob man einen Hämalaun-Eosinschnitt oder ein nach *Gram-Weigert* gefärbtes Präparat zur Beobachtung heranzieht, in beiden lassen sich die Einschlüsse sowohl in der Epidermis als auch in der Cutis, in letzterer allerdings bedeutend reichlicher, in ganz ungeheurer Zahl bis weit in die Tiefe hinab absolut einwandfrei feststellen. Auch mit der Giemsa-Färbung kann man ihre Darstellung versuchen, ohne aber dadurch besondere Vorteile gegenüber den anderen Methoden zu finden.

Auf Grund dieses histologischen Bildes mußte ein Granulationsprozeß, bedingt durch einen spezifischen, wohl in die Gruppe der Hefe zu zählenden Erreger angenommen werden. Auch im *Ausstrichpräparate des Geschwürssekretes* nach den verschiedenen Färbemethoden (Gram, polychromes Methylenblau) tingiert fanden sich die gleichen, runden Gebilde, oft in Haufen aneinandergelagert, dann aber auch einzelne Zellen mit den *Einschlüssen* vollgepfropft.

Die Größe dieser Gebilde ist ebenfalls recht verschieden, auch ihre Form schwankend, doch sind sie im allgemeinen kreisrund. Differenzen in der Färbung sind auch im Ausstrich wieder festzustellen, indem im gleichen Präparat intensiv und weniger intensiv tingierte Gebilde oft unmittelbar nebeneinander sich nachweisen lassen. Für die Färbung der Ausstrichpräparate war das Löffler'sche

Methylenblau besonders zweckmäßig. Wenn auch zahlreiche, vielfach dunkelblau gefärbte Gebilde der früher beschriebenen Form sich fanden, so waren daneben aber auch besonders große, die einen ausgesprochenen rotvioletten Farbenton annahmen und sich dadurch außerordentlich scharf von den Kernen der Eiterzellen unterschieden. Ja es gibt Stellen, wo sich in den großen, kreisrunden, roten Gebilden auch eine bläuliche zentrale Partie deutlich erkennen läßt. Der Reichtum an diesen verschieden geformten und verschieden färbbaren Elementen ist bei wiederholter Untersuchung des Geschwürssekretes ein verschiedener, doch konnten dieselben regelmäßig, und zwar sowohl in dem großen Ulcus der rechten Wange, als wie auch im kleinen Ulcus der linken Wange gefunden werden. Neben diesem auffallenden Befunde wurde noch eine spärlich vorhandene Diplostreptokokkenform nachgewiesen. Auch nach *Gram* ließen sich die Gebilde extra-, vielfach aber intracellulär darstellen. Ihre Grambeständigkeit ist aber keine gleichmäßige. Während oft dunkelblau gefärbte, runde Gebilde auf der einen Seite sich finden, konnten auf der anderen Seite auch nur schattenhaft dargestellte Einschlüsse gesehen werden. Dann wieder ergaben sich Bilder, wo oft nur teilweise das runde Gebilde die Gramsche Färbung behielt, so daß die mannigfachsten Formen zu sehen waren. Mit der Darstellung nach *Giemsa* ließen sich die Gebilde ebenfalls färben. Die Färbung auf Tbc-Bacillen war negativ.

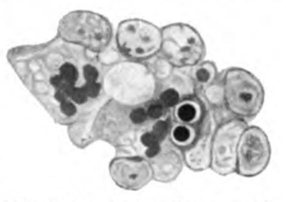


Abb. 6. Ausstrich, Färbung nach Gram. Gram-positiv gefärbte, runde Formen.

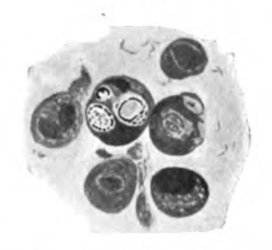


Abb. 7. Ausstrich, gleiche Färbung. Intracellulär gelegene, nur randständig nach Gram gefärbte Einschlüsse.

Da in den Präparaten sich Gebilde fanden, welche allem Anschein nach zu den Sproßpilzen zu zählen waren, wurden zu *Kulturversuchen* vor allem *zuckerhaltige Nährböden*, und zwar Maltoseagar, teils als Platten, teils als Schrägagarröhrchen, verwendet. Bei dem mehrmals wiederholten Kulturverfahren gelang es ohne besondere Schwierigkeit, immer wieder die gleichen Ergebnisse zu erzielen. Neben einer Diplostreptokokkenform wuchsen saftige über das Plattenniveau prominierende, dabei sich scharf begrenzende und kreisrunde Kolonien fast immer in sehr großer Zahl. Die Farbe derselben war nach den ersten 24—48 Stunden nach Anlegung der Kulturen eine grauweißliche, späterhin aber verfärbten sie sich direkt bräunlichgelb. Das weitaus beste Wachstum ergaben immer wiederum jene Kulturen. die auf Maltoseagar angelegt waren. Riesenkulturen auf Erlenmeyerkolben zeigten diese Verhältnisse am allerdeutlichsten nach einer Wachstumsdauer von ca. 14 Tagen. Dabei waren die älteren Anteile der Kulturen, die zentralen Partien, gelb gefärbt, während der Randsaum eine mehr schmutzigweiße Farbe mit einem gelblichen Stich zeigte. Wenn auch diese Kulturen außerordentlich leicht zu erhalten waren, so war für das Wachstum eine erhöhte Zimmertemperatur zweifellos das Allergünstigste. Versuche auf gewöhnlichem Agar verliefen, wenn auch das Wachstum ein schlechteres war, ebenfalls positiv. Auf Gelatine-Stichkulturen trat an der Oberfläche eine knopfartige Kolonie auf, das Wachstum entlang des Stiches erfolgte langsam, mit seitlichen Verzweigungen, eine Verflüssigung des Nährbodens wurde nicht beobachtet. Da das Verhalten des Mikroorganismus zu den verschiedenartigen zuckerhaltigen Nährböden von

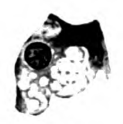


Abb. 8. Ausstrich gleiche Färbung. Eine ungleichmäßig tingierte, intracellulär gelegene Hefeform.

Bedeutung zu sein schien, wurden die verschiedensten Zuckerarten versucht und ergibt nachstehende Tabelle eine Übersicht über die erhaltenen Ergebnisse.

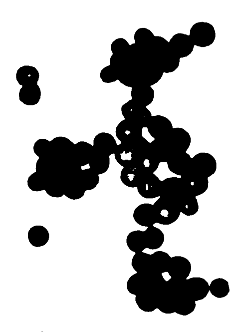


Abb. 9. Ausstrich aus 5 Tage alter Maltoseagarkultur, Färbung mit Löffler-Methylenblau. Aus dem Ulcus der linken Wange gewonnen. Nur einheitliche runde Hefeformen.

Zuckerarten	Säurebildung	Gasbildung
Dextrose	+	—
Mannose	—	—
Saccharose	—	—
Lävulose	±	—
Maltose	±	—
Galaktose	—	—
Mannit	—	—

Als Ergebnis dieser Prüfung kann eine *geringe Säurebildung*, am stärksten bei der Dextrose und in geringem Grade bei Lävulose und Maltose festgestellt werden. Auf Kartoffel wuchsen die *Mikroorganismen* recht reichlich und bildeten einen gelbgrauen Rasen. Rasches Wachstum wurde auch auf flüssigen Nährböden, Bouillon, Zuckerbouillon, Lackmusmolke erzielt, und zwar kam es zur Bildung eines leicht krümeligen Bodensatzes oder es wurden schleimige Flocken festgestellt. Dabei blieb die Lackmusmolke in ihrer Farbe unverändert, eine Kahmhautbildung trat nicht auf. Ausstriche, von den Kulturen auf den verschiedenen Nährböden und zu verschiedenen Zeiten entnommen, zeigten rundliche Gebilde, welche eine gewisse Grambeständigkeit, wie sie schon bei den Ausstrichen aus dem Ulcus direkt erwähnt wurde, aufwiesen. An die rundlichen Gebilde sind kleinere, sproßartige Formen angelagert, die Größenverhältnisse dabei außerordentlich schwankend, oft bilden sie ganze Komplexe. Die Einzelindividuen zeigen überwiegend eine kreisrunde, daneben aber auch eine ovoide Form. In manchen Präparaten, und zwar vor allem in solchen, die aus älteren Kulturen hergestellt wurden, ließ sich auch sehr hübsch eine doppelte Konturierung feststellen. Wie für die Ausstriche schon erwähnt wurde, gelingt es auch in den Kulturen mft der Löffler'schen Methylenblaufärbung bald bläuliche, dann aber, auch sich rötlich färbende Elemente im gleichen Ausstrich zur Darstellung zu bringen. Einzelne Kulturen enthielten wieder Mikroorganismen, die in ihren zentralen Anteilen sich nichtfärbende, vakuolenähnliche Gebilde besaßen. Mitunter kann man auch fadenartige, blaßbläuliche Verbindungen zwischen den einzelnen runden Formen finden, die aber sehr unscharf begrenzt sind und die wohl allem Anschein nach als Schleimfäden aufzufassen sein dürften.

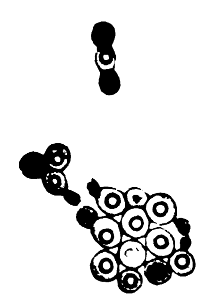


Abb. 10. Ausstrich aus 24 Std. alter Lackmusmolkekultur aus dem Geschwür der rechten Wange. Färbung mit Löffler-Methylenblau. Runde Formen, Sproßbildungen, Auftreten von Vakuolen.

Eine *Sporenbildung* konnte in den zahlreichen Präparaten auch nicht bei Untersuchung von Gipsblockkulturen festgestellt werden.

Das *Ergebnis* der bakteriologischen Untersuchung von beiden Krankheitsprozessen, der rechten und der linken Wange, kann also dahin zusammengefaßt werden, daß sich mikroskopisch und kulturell neben Diplostreptokokken Mikroorganismen fanden, die *morphologisch* und *kul-*

tu rell als *Sproßpilze anzusprechen sind*, welcher Befund auch mit den Erge bnissen der histologischen Untersuchung vollständig in Einklang steht.

Neben der bakteriologischen Untersuchung des Geschwürssekretes wurde auch 3 mal bei der Patientin eine *Blutkultur* angelegt. Während diese Untersuchung das 2. und 3. Mal bei Verwendung von Maltoseagar, der sich ja für das Wachstum des Erregers aus dem Geschwür ganz besonders bewährt hatte, negativ war, gelang es das erste Mal — das Geschwür war damals auf dem Höhepunkt seiner Entwicklung — einen Mikroorganismus in Reinkultur zu erhalten, der ebenfalls den Sproßpilzen zugezählt werden muß. Im gefärbten Ausstrichpräparate hat dieser Erreger eine ovoide Form, mitunter direkt länglich-wurstförmig. Auch er färbt sich mit polychromem Methylenblau, nicht vollständig gleichmäßig; blau und rot tingierte Einzelelemente wechseln miteinander ab; er ist also bezüglich seiner Form und seiner Färbung außerordentlich verschiedenartig. Untersucht man aber ältere Kulturen, so kann man neben den ovoiden und wurstförmigen Formen, welche ein gewisses Charakteristicum des Blutstammes vorstellen, auch absolut kreisrunde, bald rot, bald mehr blau sich tingierende Gebilde finden, genau so, wie sie den beiden Stämmen, die aus dem Geschwürssekrete entnommen wurden, entsprachen. Auf Maltoseagar wuchs der Stamm außerordenlich gut, er gleicht im allgemeinen dem Ulcusstamm, seine Farbe ist aber mehr grauweiß und es fehlt die bräunliche Verfärbung. Auch mit diesem Stamme wurden verschiedene Zuckerarten beschickt und zeigt die nächste Tabelle das Verhalten desselben auf diesen Nährböden.

Zuckerarten	Säurebildung	Gasbildung
Dextrose	+	—
Mannose	—	—
Saccharose	—	+
Lävulose	—	—
Maltose	—	
Galaktose	—	
Mannit	—	—

Es konnte also bei 3 maliger Untersuchung 1 mal auch ein Sproßpilz im Blute gefunden werden, der allerdings bei oberflächlicher Betrachtung sich sowohl in seiner Morphologie, als auch hinsichtlich der Veränderung der Zuckerarten in mancher Beziehung von dem Ulcusstamm unterscheidet.

Um über die *ätiologische Bedeutung der gefundenen Sproßpilze* zu einem sicheren Urteil zu gelangen, denen ja auf Grund der histologischen und bakteriologischen Untersuchung ein ursächliches Moment zugesprochen werden mußte, wurde auch eine Reihe von *experimentellen Versuchen* mit beiden Stämmen aus dem Ulcus angestellt. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Meerschweinchen, vor allem aber Ratten. So wurden mit dem Stamm Ulcus I *Kaninchen-Cornealimpfungen* vorgenommen. Nach 3 Tagen trat ein kleines Infiltrat auf, das in den nächsten Tagen an Größe zunahm, so daß der Versuch als positiv, obwohl keine Hypopyonbildung auftrat, bezeichnet werden muß. *Bei intrakardialen Injektionen von Kulturmaterial* bei Meerschweinchen kam es in verschieden langer Zeit (6—10 Tage) zum Exitus der Tiere und fand sich vor allem eine Perikarditis, aber auch Knötchen in Leber und Niere, und konnten kulturell Hefepilze gefunden werden. Ein *cutaner Impfversuch* mit Scarification und Einreibung von Kulturmaterial in die

Haut eines Meerschweinchens verlief negativ. Eine größere Versuchsreihe wurde mit *Ratten* angestellt, da diese Tierart anscheinend für die Erreger ganz besonders empfänglich war. Als gewöhnlicher Befund nach *subcutaner Injektion* einer Reinkultur der Pilze ergab sich eine außerordentlich rasch auftretende *Geschwulstbildung*, die oft schon nach 8—10 Tagen deutlich zu tasten war und späterhin zu mächtigen lokalen Tumoren heranwuchs. Mitunter waren auch die *regionären Lymphdrüsen* vergrößert. Eine Ratte, welche über 1 Monat am Leben blieb, zeigte schon in der 3. Woche nach subcutaner Injektion ein lokales Geschwür, das massenhaft die gleichen Erreger wie das Geschwürssekret bei der Pat. enthielt. Nach intraperitonealer Impfung gingen die Ratten ebenfalls zugrunde und möge nur ein Tier erwähnt werden, das eine außerordentlich harte und derbe Milz, die eine Größe von 4 : 1 erreicht hatte, besaß. *Einreibung von Kulturmaterial* in die Haut ergab keinen positiven Impferfolg.

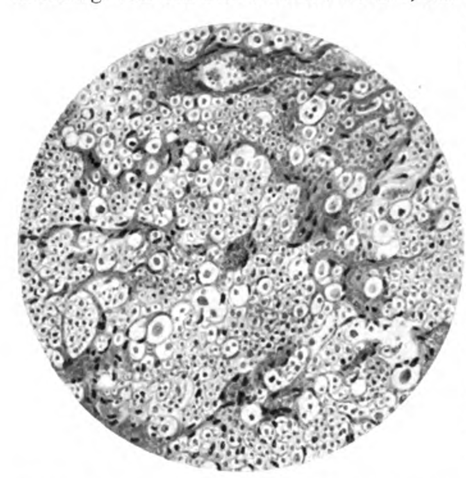


Abb. 11. Hist. Prot. Nr. 4605. Partie aus experimentell erzeugtem Rattentumor mit dem Stamm Ulcus I. Färbung: Hämalaun-Eosin. Massenhaft Hefen verschiedener Form, zwischen Bindegewebsbündeln fast keine Reaktion. Starke Vergr.

Histologisch waren die erhaltenen Geschwülste außerordentlich reich an den Erregern; die Pilze von verschiedener Größe, mit einem hellen Hof umgeben, bilden ganze Haufen und hat ja *K. Sternberg* ausführlich über ähnliche Befunde berichtet. Der Tumor stellt also eigentlich nichts anderes als wie eine Pilzkolonie vor; zwischen den Pilzen sind nur wenige Bindegewebsbündel erhalten. Reaktive Veränderungen von seiten des Gewebes fehlen fast vollständig.

In den Lymphdrüsen finden sich die Pilze überwiegend in den Randpartien der Drüse, allerdings dann auch in den zentralen Partien, ihre Zahl ist wieder ganz ungeheuer groß und auch die so erkrankten Lymphdrüsen sind durch das Fehlen von reaktiven Erscheinungen ausgezeichnet.

Neuerlich angelegte Kulturen aus den Tumoren, Milz und Lymphdrüsen der injizierten Tiere, vor allem auf Maltoseagar, zeigten die gleichen Bilder wie jene aus dem Ulcus der Kranken. Dabei verdient eine Beobachtung eine besondere Erwähnung. In den Kulturen, welche aus den experimentell erzeugten Rattentumoren gewonnen wurden, finden sich einerseits vollständig kreisrunde Formen, dann aber auch ovoide, ja direkt längliche Bildungen. Es ergeben sich also in den Ausstrichen der Kulturen, gewonnen aus Krankheitsprodukten von Tieren die mit dem Ulcusstamm der Kranken erzeugt wurden, sowohl Bilder, wie sie dem Ulcusstamm in der Kultur zukommen, aber auch andere, die bezüglich ihrer Morphologie vielfach an den Stamm erinnern, der aus dem Blute erhalten wurde.

Wie weit aus diesen Feststellungen eine Identität der Ulcusstämme mit dem Blutstamme gefolgert werden kann, soll jedoch in keiner Weise entschieden werden.

Bei der Patientin selbst wurden auch noch *Inokulationsversuche* angestellt.

So wurde nach Scarification der Haut des rechten Oberarmes Reizserum aus dem Ulcus auf die scarifizierte Haut gebracht. Außerdem wurde aber auch eine größere Menge aufgeschwemmten Kulturmateriales des Stammes „Ulcus“ ebenfalls am Arme nach Scarification eingerieben. An der letzteren Einreibungsstelle trat ein kleines Knötchen auf, das allmählich zu Linsengröße heranwuchs, der Patientin keinerlei Schmerzen verursachte und nach fast 10wöchentlichem Bestande excidiert wurde. Auch dieses Gewebsstück wurde histologisch untersucht und teilweise in Serien geschnitten. In der Cutis, die Epidermis allerdings vollständig intakt lassend, fand sich ein geringes Infiltrat in Knotenform angeordnet, hauptsächlich aus Rundzellen, weniger aus Riesenzellen bestehend, und in dem

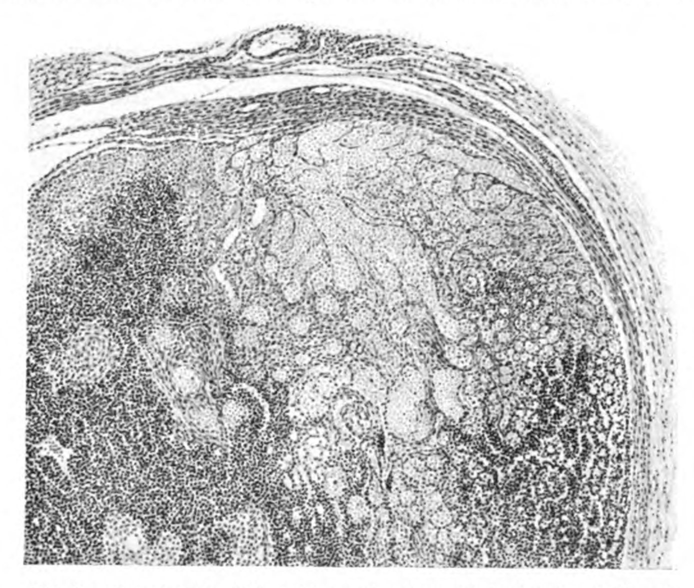


Abb. 12. Hist. Prot. Nr. 4652. Partie aus einer Lymphdrüse bei einer Ratte mit experimentell erzeugtem Tumor. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Schwache Vergrößerung. Vorwiegend in den Randpartien Anhäufung von Hefen.

Herde, vor allem in den Riesenzellen, wenn auch unvergleichlich spärlicher wie im Geschwürsprozeß der Kranken, wieder die beschriebenen Sproßpilzformen.

Es war also *mit Kulturmaterial* durch Scarification gelungen, *das Krankheitsbild bei der Patientin experimentell zu erzeugen.*

Angestellte *Agglutinationsversuche* mit den aus dem Ulcus gewonnenen Stämmen und mit dem Serum der Kranken waren deshalb nicht verwertbar, weil sehr rasch nach Aufstellung der Agglutinationsröhrchen ein spontaner Ausfall, auch in den Kontrollröhrchen, sich ergab. Andere *Immunitätsproben* bestehend in intracutaner Injektion von verschiedenen Trichophytinen und einem Sporotrichin ergaben ein negatives Resultat.

Aus der Summe der durchgeführten Untersuchungen ergibt sich wohl der nicht anzuzweifelnde Schluß, daß einer *bestimmten Hefeform für das Zustandekommen des Krankheitsbildes eine ätiologische Bedeutung zukommt.* Da die Patientin Europa niemals verließ, auch sonst in der

Anamnese kein Anhaltspunkt für eine tropische Infektion gefunden werden konnte, handelt es sich also um eine Erkrankung, welche der Gruppe der *europäischen Sproßpilzaffektionen* zuzuzählen ist und die in der Dermatologie schlechthin als *Blastomykose* bezeichnet werden.

Schon eingangs habe ich erwähnt, daß die Zahl der einwandfrei festgestellten Fälle in Europa relativ gering ist und verdanken wir die wichtigsten Feststellungen über diese Erkrankung den Arbeiten *Busses*, ganz besonders aber *Buschkes*, der erst kürzlich, in Gemeinschaft mit *Rosenbaum* die bisherige Literatur in einem Sammelreferat bearbeitet hat, so daß sich wohl hier ein Eingehen auf die Literatur erübrigt.

Auf Grund der von *Sasakawa* veröffentlichten Tabelle dürften die Stämme, welche aus dem Ulcus unseres Falles gezüchtet wurden, in die 3. Gruppe (torulaartig) einzureihen sein. *Pribram*[1]), welcher sich für die von mir gefundenen Hefen interessierte, gab mir seine Meinung dahin ab, daß „*die in den Krankheitsprozessen gefundene Hefe der 3. Form entspricht und unter den von Sasakawa untersuchten, wohl am meisten der Hefe von Buschke, in der Sammlung* (*Kralsches Museum*) *als „Busse“ bezeichnet, ähnelt*. Es würde sich also um eine torulaartige Form handeln, das sind kugelige Hefen ohne Gärkraft, „torulae“ im Sinne der Gärungsphysiologen, nicht im Sinne der Botaniker.“

Literatur.

Siehe bei *Buschke* und *Rosenbaum*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **13**, 305. (Bei Abschluß der Arbeit, Febr. 1924, noch nicht vorgelegen.)

[1]) Prof. *Pribram*-Wien, sowie Prof. *Plaut*-Hamburg erlaube ich mir für die vielfachen Unterstützungen bestens zu danken.

(Aus der dermatologischen Abteilung des städt. Krankenhauses Charlottenburg. Ärztl. Direktor: Prof. *C. Bruhns.*)

Über das Vorkommen der Impetigo herpetiformis bei nicht graviden Frauen und bei Männern.

Von

Prof. **C. Bruhns.**

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 19. November 1924.*)

Das Vorkommen der Impetigo herpetiformis bei nicht graviden Frauen und bei Männern ist so selten und jeder einzelne Fall hat noch soviel Bedeutung für die Beurteilung dieser Erkrankung, daß die Mitteilung einer jeden derartigen Beobachtung von Interesse erscheint. Ich möchte daher *einen Fall von Impetigo herpetiformis bei einer nicht graviden Frau*, den ich vor ca. 3 Jahren in der Berlin. dermatol. Ges. demonstrierte[1]) und seitdem unter ständiger Beobachtung halte, hier unter Beifügung der Abbildungen des klinischen Befundes einem weiteren Kreise bekanntgeben.

42jährige Ehefrau Elise H., Spitalsaufnahme am 9. IX. 1921.

Anamnese: Als Kind Masern, Scharlach und „Nervenfieber", seit dem 5. Jahr angeblich gesund. Keine tuberkulöse Belastung. Seit 16 Jahren verheiratet, Ehemann gesund, 1 gesundes Kind von 7 Jahren. Partus normal. Menses regelmäßig, die letzten 14 Tage vor der Aufnahme, 4 Tage. 3 Tage vorher unter den Achselhöhlen rote Flecken, die sich bald vergrößerten und mit gelben Eiterbläschen bedeckten. Nach wenigen Tagen die gleichen Bildungen am Gesäß, auf Armen, Brust und Beinen. Durch Zusammenfließen große gerötete Herde mit blasigen Erhebungen und neue Nachschübe; subjektiv starkes Brennen am ganzen Körper.

Status: Ziemlich groß, guter Ernährungszustand, kräftiger Knochenbau, Muskulatur und Fettpolster gut entwickelt. Innere Organe o. B., Puls 104, Temp. bei Aufnahme 39,1°, Urin: Alb. —, Sacch. —. Keine Drüsen- oder Milzschwellung. Keine Struma. WaR. (auswärts untersucht) und spätere Wiederholungen negativ. Haut mit Ausnahme des Gesichtes und des Kopfes weitgehend verändert (s. Abb. 1). In den Achselhöhlen, hinüberreichend auf Oberarme und Brust, beiderseits große dunkelgerötete Herde mit scharfer Begrenzung, an ihrer Peripherie zahlreiche reichlich stecknadelkopfgroße, ganz gleichartig aussehende, zu Gruppen und Reihen angeordnete gelbe Pustelchen, zentralwärts zum Teil zu größeren Eiterblasen, konfluiert. Im Zentrum die Epidermis zum größeren Teil abgehoben, so daß das Corium als rote Fläche zutage liegt, teilweise ist der Inhalt der geplatzten Bläschen, als schmutzige graue Masse aufgelagert, eingetrocknet. Keine tieferen Substanz-

[1]) 22. November 1921.

verluste oder Narbenbildungen. Ganz analoge gerötete, mit peripheren Pustelgruppen besetzte, von der umgebenden Haut sich scharf abhebende Herde auch in der Inguinal- und Schenkelgegend bis weit hinten hinauf auf die Nates ziehend. An den beiden Gesäßbacken und in der Analfalte Abheben der Epidermis in großen Lamellen. An den Beinen etwa in Kniehöhe kleinhandtellergroße rote Herde mit den gleichen Bläschengruppen in der Peripherie und der Epidermislösung bzw. Auflagerung von eintrocknendem Sekret und Krustenbildung nach dem Zentrum zu. Außerdem noch verschiedene kleinere Herde an der Brust, am Rücken, an den Vorderarmen und Oberschenkeln, zum Teil nur mit wenigen oder selbst nur mit einer einzigen Pustel besetzt, aber überall stehen die Pusteln auf gerötetem Grunde. Auf den Handtellern, zwischen die Finger reichend, und auf den Fußsohlen verschiedene rote leicht infiltrierte Flecke von Linsengröße. Später auch hier einige gelbe miliare Pusteln auf rotem Hof.

Zunge stark weiß belegt, auf ihrer linken Hälfte vorn mehrere linsengroße, teilweise etwas nierenförmige rote Aussparungen, die glatt und ohne Papillen erschienen.

Verlauf: Am 12. IX., bei einer Temperatur zwischen 39,1° und 38°, unter Schüttelfrost Ausdehnung der Herde in der Umgebung der Achselhöhlen nach den Oberarmen bis zum Ellbogengelenk, am Rande derselben wieder Gruppen von gelben Pusteln, die weiter zentral gelegenen älteren teilweise zu größeren Blasen konfluiert. Auch an beiden Unterarmen einzelne punktförmige rote Fleckchen und außerdem mehrere pfennig- und markstückgroße, scharf abgegrenzte rote Herde, auf deren Rand 1—2 Reihen der regelmäßigen Pusteln stehen. In den nächsten Tagen unter hoher Temperatur (bis 39,6°) an den Gesäßbacken, an den Oberschenkeln, auch an der Brust, später an den Unterschenkeln ähnliche Erweiterungen der alten Herde und neue inselförmige Herde, die eine stark gerötete Hautfläche und am Rand die charakteristischen gleichartigen Pustelgruppen zeigen, wobei die Pusteln immer auf rotem Grunde stehen. 4 Tage nach Excision eines bohnengroßen Hautstückchens an der äußeren Seite des linken Knies zwecks histologischer Untersuchung unter Temperaturanstieg bis 39° Auftreten eines Kranzes von Pusteln um die Excisionsstelle, allerdings war die Haut hier vielleicht auch durch den Jodtinkturanstrich gereizt.

Decursus: Allmähliches Eintrocknen der Bläschen unter Abhebung der Epidermis. Abblassung der flammenden Rötung. Am 11.—14. Krankheitstag neuerlich Temperaturen bis 39° und darüber, ohne neue Hauteruptionen. Vom 19. Krankheitstage an Temperaturen fast normal, vom 43. Tage an gar keine Erhebung über 37,2° mehr. An der Haut die Heilung unter Abstoßung lamellöser Hautfetzen, Eintrocknung und Schuppung, auch vorübergehender Wiederzunahme der Rötung im ganzen von der 3.—4. Woche an gut fortschreitend. Bei der Entlassung am 37. Krankheitstage an den Stellen der früheren Herde nur teils bläulichrote, teils bräunliche, teilweise schuppende Flecke. Keine Narbenbildung. Zungenschleimhaut auch wieder normal. Vom 40. bis 43. Krankheitstage Menses von normaler Stärke.

Bakteriologisch: Pustelinhalt bei wiederholter mikroskopischer Untersuchung steril, kulturell bei der 1. Untersuchung Staphylokokken, bei sorgfältig ausgeführten Wiederholungen steril, Blutkultur steril.

Blutbefund: 1. Untersuchung gleich nach Aufnahme: Hb. 80%, Erythrocyten 4 450 000, Leukocyten 13 000, Neutrophile 88%, Eosinophile 2%, Lymphocyten 7%, große Mononucleäre 3%. 2. Untersuchung am 26. Krankheitstag: Hb. 72%, Erythrocyten 5 560 000, Leukocyten 8700, Neutrophile 56%, Eosinophile 3%, Lymphocyten 34%, große Mononucleäre 7%. 3. Untersuchung am 29. Krankheitstag: Hb. 76%, Erythrocyten 5 940 000, Leukocyten 6700, Neutro-

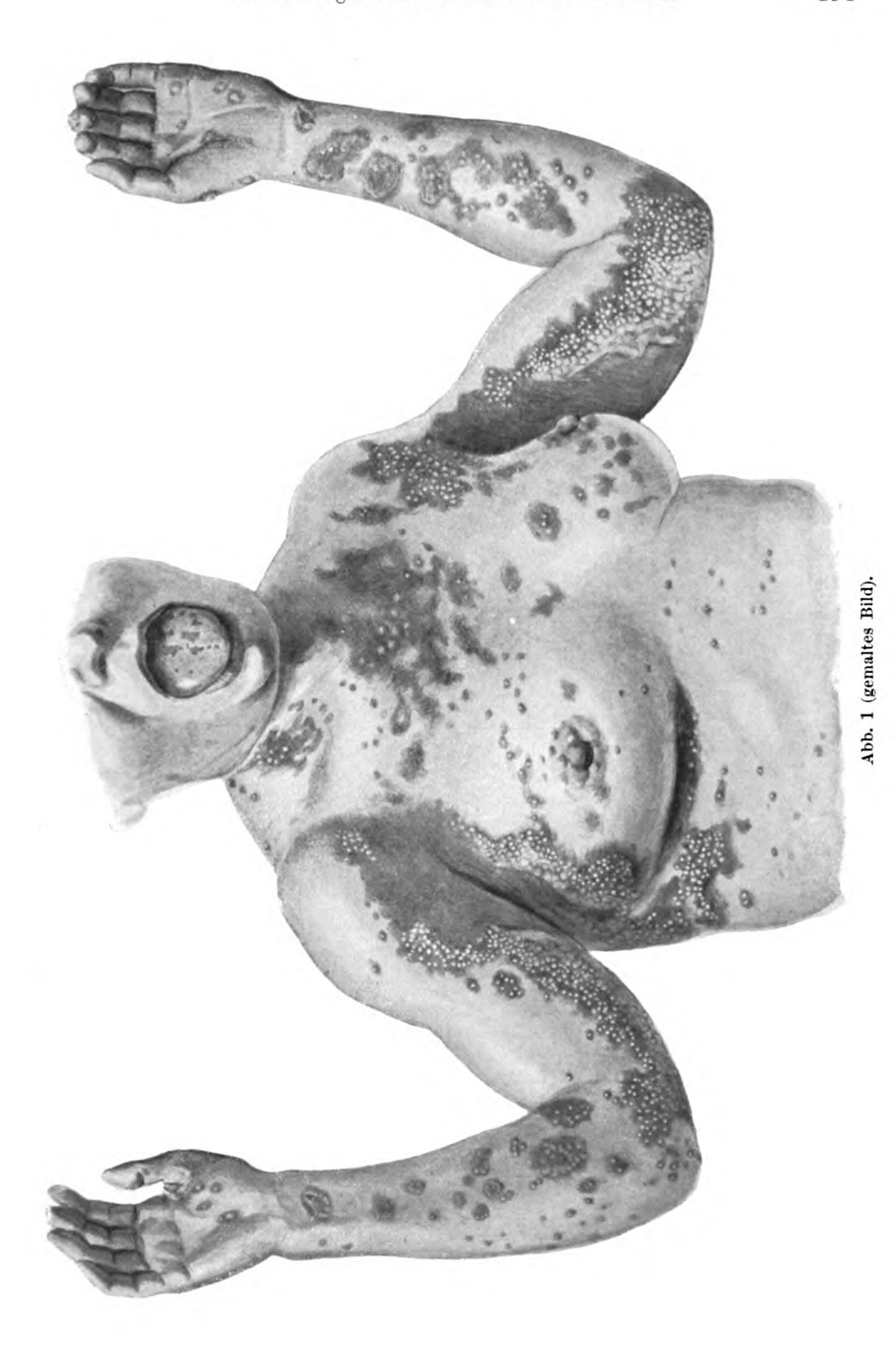


Abb. 1 (gemaltes Bild).

phile 51%, Eosinophile 6%, Lymphocyten 36%, große Mononucleäre 7%. Von 3 weiteren Blutuntersuchungen am 36., 40. und 49. Krankheitstage sei nur erwähnt, daß Hb., Erythrocyten und Leukocyten wieder annähernd gleiche Ziffern zeigten, daß die Neutrophilen 53, 48, 51%, die Eosinophilen 11, 12, 10%, die Lymphocyten 31, 32, 28%, die großen Mononucleären 5, 8, 11% zeigten. Vorweg genommen sei, daß bei der Blutuntersuchung nach etwa 2 Jahren, am 3. X. 1923, als die Patientin



Abb. 2 (Photographie).

einen Rückfall ihrer Krankheit hatte, der Befund war: Hb. 63%, Erythrocyten 4 256 000, Leukocyten 5700, Neutrophile 72%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 27%, große Mononucleäre 0%.

Die *gynäkologische Untersuchung* ergab nichts Wesentliches, keinerlei Anhaltepunkte für eine bestehende oder kürzlich überstandene Schwangerschaft.

Untersuchung des Nervensystems negativ.

Röntgenologisch die Hypophysengrube der Sella turcica eher etwas kleiner als normal.

Die *Therapie* hatte in Anwendung verschiedener indifferenter Salben, in ausgiebigen Trypaflavinpinselungen und Terpentineinspritzungen bestanden. Günstig schienen vor allem die Trypaflavinpinselungen zu wirken.

Am 1. X. 1923, fast 2 Jahre nach der Entlassung, neuerliche Aufnahme in das Krankenhaus. Patientin gibt an, daß in den letzten 2 Jahren hin und wieder an den Beugeseiten der Unterarme und in beiden Achselhöhlen hirsekorngroße, oberflächliche Pusteln aufgetreten seien, die ohne Behandlung wieder zurückgingen. Vor etwa 14 Tagen in den Achselhöhlen und an den Glutaeen neue Herde von Eiterblasen, die sich durch Aufschießen neuer Pusteln am Rande der alten vergrößerten. Etwas später auch solche Pusteln an der Innenseite der Oberschenkel. Die letzten Menses vor 3 Wochen, die beiden letzten Male etwas stärker als sonst.

Status: Innerer Befund wie früher. Mund und Rachen diesmal nichts Wesentliches. Drüsen o. B., nur die Leistendrüsen gering vergrößert, links leicht druck-



Abb. 3 (Photographie).

empfindlich. Die Haut zeigt in beiden Achselhöhlen ziemlich breite Krustenbildungen, in deren Peripherie auf geröteter Basis frische miliare Pusteln kreisförmig angeordnet sind, ähnlich wie bei der ersten Eruption vor 2 Jahren. Ferner sieht man an den Nates von der Rima an nach außen große grünlichgelbe Krustenbildungen (s. Abb. 2), die ebenfalls nach außen hin in konvexer Begrenzung mehrere Reihen hintereinander gelagerter Pusteln von etwa Hirsekorngröße aufweisen. Die mehr nach innen gelegenen Pusteln konfluieren zum Teil zu größeren Blasen. Weiter nach außen als die Bläschenreihen reicht die Rötung und leichte Infiltration der Haut, die sich ziemlich scharf absetzt. In der Inguinalfalte links die Haut abgehoben, gerötet, nässend. An der Innenseite des linken Oberschenkels (s. Abb. 3) mehrere größere ähnliche Herde mit zentraler Krustenbildung und randständigen Pustelreihen auf geröteter Basis. Temperatur bis 38,4°. Subjektiv erhebliches Brennen. Zur Zeit der Aufnahme Menses, die noch 2 Tage anhalten.

Verlauf: Vergrößerung der Herde am Oberschenkel und Auftreten neuer peripherer Pustelreihen. Dann unter Eintrocknung der Herde allmähliche Abheilung. Am 27. Krankheitstage wird Patientin entlassen. An den Nates und in den Achselhöhlen noch teilweise feine Krustenbildung und Schuppung, im übrigen ist die Haut blaurot verfärbt, glatt und trocken.

Abimpfungen aus den Bläschen teils steril, teils Staphylokokken (Verunreinigungen), Impfungen aus dem Blut steril.

Bei einer Untersuchung am 5. IX. 1924, fast 1 Jahr nach der 2. Erkrankung, Patientin ganz gesund, nur in der Analfalte und in beiden Inguinalfalten eine ganz leichte bräunlich-rote Schuppung.

Klinische Zusammenfassung. Eine 42jährige, sicher nicht gravide Frau erkrankt unter hohem Fieber an Hauteruptionen, die von den Achselhöhlen und in der Inguinal- und Glutaealgegend ihren Ausgang nehmen, sich dann über weitere Körperstellen erstrecken und das typische Bild der Impetigo herpetiformis, zentrale Krustenbildungen resp. Epitheldefekte und Gruppen und Reihen von randständigen miliaren Pusteln auf geröteter Basis zeigen, daneben sind auch einzelnstehende Gruppen der kleinen Eiterbläschen vorhanden. Die ganz gleichartigen Bläschen zeigen sofort bei ihrem Auftreten getrübten Inhalt, der Eiter darin ist anscheinend steril. Blutbefund steril. Nach 3wöchigem sehr schweren Verlauf mit wiederholten Nachschüben, teilweise unter Schüttelfrost, geht die Erkrankung allmählich in Heilung über. Nach 2jähriger Pause treten von neuem die analogen Krankheitserscheinungen auf, diesmal aber leichter und kürzer dauernd. Nach einem weiteren Jahr ist die Pat. ganz gesund geblieben.

Histologisch: Die Hornschicht dünn, vielfach abgehoben, die Epidermiszellen nicht verbreitert. An den Stellen der Blasenbildungen nur die obersten Schichten der Epidermis abgehoben, die andern Schichten nach unten konkav ausgebogen und etwas abgeplattet, der Inhalt vorwiegend polynucleäre Leukocyten. In der Cutis eine mäßig starke Infiltration, vielfach herdförmig, z. T. um die Gefäße herum lokalisiert, nur aus Lymphocyten bestehend. Die elastischen Fasern im wesentlichen o. B., nur etwas rarefiziert an den Stellen der Zellinfiltrate.

Überblicken wir unsern Fall nochmals, so werden wir zunächst feststellen können, daß das Krankheitsbild dem so oft zitierten klinischen Originalbilde *Hebras* sicherlich entspricht. Das Auftreten der miliaren, von vornherein eiterhaltigen Bläschen, die immer in gleicher Form in Reihen und Gruppen auf erythematöser Basis an der Peripherie der älteren Herde aufschießen, während diese älteren Eruptionen nach Krustenbildung sich überhäuten und ohne Geschwürs- und Narbenbildung abheilen, das ist das charakteristische Bild der *Hebra*schen Schilderung, dazu kommt die ursprüngliche Lokalisation an der Innenseite der Oberschenkel und in der Axillargegend.

Die in verschiedenen Arbeiten immer wieder erörterte Frage ist ja, ob man die Existenz der Impetigo herpetiformis bei nicht graviden Frauen und bei Männern überhaupt anerkennen soll.

Besonders *Scherber* und *Wechselmann* waren es, die die Diagnose der I. h. nur bei Gravidität bzw. Wochenbett gelten lassen wollten. Von den von *Scherber* bis 1909 aufgezählten Beobachtungen von I. h. beim Manne, für die er in *keinem* Fall die Diagnose I. h. gelten läßt, kann man m. E. ihm ohne weiteres zustimmen in der Ablehnung der Beobachtungen von *Mathieu*, *Whitehouse*, *Pollok*, *Fordyce*, *Kügler* und *Kren*, während einige der übrigen Fälle sicherlich zweifelhaft sind, einige aber doch auch recht große Ähnlichkeit mit dem *Hebra*schen Krankheitsbild haben.

Bei dem Kranken *Mathieus* zeigten sich große Blasen, Ulcerationen und Narben. Der Fall von *Whitehouse* begann mit Ekzem, Ausfall der Nägel, die später auftretenden Gruppen von stecknadelkopfgroßen Pusteln waren besonders an den Händen, Füßen, Vorderarmen und Unterschenkeln lokalisiert, die Genitalregion war frei, der Rumpf zuletzt mehr beteiligt. Die Dauer betrug fast 1 Jahr. Im Falle *Polloks* sah man große Infiltrate, Geschwüre und Narben, bei dem Patienten von *Fordyce* kam es an den Beinen zur Bildung großer Blasen. Bei *Kügler* handelt es sich um ein 18 monatiges Kind, die Erkrankung verlief äußerst rasch, die Angaben sind zu kurz, um klar zu erkennen, was vorlag. Der Fall von *Kren* wurde bei der Demonstration wegen der Polymorphie, der Quaddel- und Erythembildung von *Weidenfeld*, ebenso von *Ehrmann* und *Finger* nicht als I. h. anerkannt. Ebenso wird auch der von *Reitmann* in der Wiener Dermatol. Ges. 1909 (April) vorgestellte und nur mit wenig Worten beschriebene Fall von I. h. bei einem 19 jährigen Manne von den anderen Beobachtern (*Weidenfeld*, *Scherber*, *Kren*, *Ehrmann*) durchaus abgelehnt.

So entsprechen diese geschilderten Fälle sicherlich nicht dem Bilde der Impetigo herpetiformis. Sehr schwer aber zu beurteilen ist der Fall von *Kaposi*. *Jarisch* betonte schon die Ähnlichkeit der Anordnung der miliären Pusteln mit dem klassischen Bilde der I. h. einerseits, aber auch andererseits das Vorhandensein von Residuen großer Blasen, die nicht nur aus der Konfluenz der primären Efflorescenzen hervorgegangen sein könnten. Dem muß aber entgegengehalten werden, daß in der sehr ausführlichen Beschreibung des Falles durch *Kaposi* nirgends von größeren Blasen, sondern nur von den miliären Pusteln die Rede ist, und *Kaposi*, der mit dem Bilde der I. h. so Vertraute, auch das Vorhandensein der größeren Blasen sicherlich entsprechend gewürdigt hätte. Als Besonderheit kommen dem Falle noch zu das reichliche Auftreten von Erythemen und Urticariaquaddeln, dabei auch ein starkes Juckgefühl, das zu vielen Kratzeffekten führte, um die herum sich dann wiederum die charakteristischen Pustelgruppen bildeten. Ob dies zur Ablehnung der Diagnose genügt, erscheint doch zweifelhaft, wenn man auch sicher zugeben muß, daß die Erytheme nicht zum klassischen Bilde der I. h. gehören. Mit *Jarisch* möchte auch *Riehl* den *Kaposi*schen Fall nicht als typische I. h. ansprechen, sondern eher als eine besondere Form des Pemphigus.

Auch in dem Fall von *Dubreuilh* werden Erytheme beschrieben, auf deren Basis entstehen Pusteln. Dieser Fall bleibt zweifelhaft.

Ganz unbestimmt ist der Fall von *Freyhan*. Es handelt sich da um einen 40 jährigen Mann, von dem nur gesagt ist, daß die Haut an Armen und Beinen sowie verschiedenen Stellen des Rumpfes besät ist mit Gruppen von kleinen und kleinsten Pusteln, die eine ausgesprochene Tendenz zu konfluierenden Borken zeigen, dabei besteht fieberhafte Temperatur, auch Erbrechen und Durchfälle. Aus diesen Symptomen kann man nicht die Diagnose I. h. erkennen. Unsicher ist

ferner der 1911 ziemlich kurz veröffentlichte Fall von *Chambers*. Bei dem 40jährigen Manne hat die Hauterkrankung vor 18 Monaten begonnen, hat den Rumpf und die Arme ergriffen, die Beine sind ganz frei. Die Primärefflorescenzen sind Pusteln von der Größe eines Stecknadelkopfes bis zu einer halbierten Erbse. Diese nicht einheitliche Größe in der primären Erscheinung entspricht nicht dem *Hebra*schen Bilde. Die der Abhandlung beigegebenen Bilder zeigen auch verhältnismäßig große und wenig gruppierte Blasen.

In den von *Scherber* auch mit aufgeführten Fällen von *Rille*, *Tommasoli*, *Gunsett* aber ist, soweit die Angaben das erkennen lassen, doch eine so weitgehende Übereinstimmung mit dem Bilde der echten I. h. erkennbar, daß es mir nicht berechtigt erscheint, diese Fälle als nicht zur I. h. gehörig abzulehnen. Bestimmt aber anerkennen muß man m. E. die neueren Fälle von *Polland* und von *Tryb*. *Pollands* Fall wurde bei einem 11jährigen Knaben beobachtet, er verlief tödlich, das klinische Bild läßt eine andere Deutung als I. h. wohl nicht zu. Und ganz besonders typisch ist das Krankheitsbild, das der Kranke *Trybs* darbietet. Hier ist es ein 32jähriger Mann, bei dem die ersten Anfänge seiner Erkrankung 11 Jahre zurückreichen, der zur Zeit das ganz typische Bild der I. h. darbietet, in mehrfachen Rezidiven erkrankt und nach etwa 1 Jahre zugrunde geht.

Von Impetigo herpetiformis beim *nichtschwangeren Weibe* gibt es nur äußerst wenig Beobachtungen. Der von *Heitzmann* bei einer älteren, 62jährigen Frau mitgeteilte Fall kommt sicher nicht in Betracht, da bei ihm große Pemphigusblasen sich zeigen. Zunächst haben dann *du Mesnil* und *Marx* ihren Fall bei einer nichtgraviden Frau geschildert, bei welcher allerdings die Rezidive bei der später bestehenden Schwangerschaft auftraten (das 3. Rezidiv von *Dauber* beschrieben). Die Verff. sagen selbst, daß bez. der Diagnose Zweifel nur zu berechtigt gewesen wären, da der Anblick der Kranken das Bild eines luetischen Exanthems geboten habe, bzw. breiter diphtheritischer Papeln; erst die Nachschübe hätten den Gedanken an I. h. nahegelegt. Sicherlich können wir diesen Fall also nicht mit dem klassischen Bilde *Hebras* identifizieren. Es folgt dann die Beobachtung von *Hartzell*. Von der 80jährigen Kranken ist bez. der Hauteruption erwähnt, daß seit einigen Monaten eine pustulöse Eruption bestände, die charakterisiert sei durch ihr gruppenförmiges und schubweises Auftreten, durch die krustösen Herde, die umgeben seien von einem Rande miliarer Pusteln. Eruptionen auch auf der Zunge. Zum Schluß seien septische Erscheinungen und nach 3 Monaten Exitus eingetreten. Keine Autopsie. Nach der Schilderung ist es möglich, daß hier echte I. h. vorgelegen hat, doch läßt sich eine sichere Entscheidung nicht treffen.

Abzulehnen ist wohl auch die von *Jamieson* selbst als „anormaler Fall von Impetigo herpetiformis“ bezeichnete Beobachtung bei einer 20jährigen, seit 3 Jahren nicht menstruierten Frau. Die erythematösen, mit kleinen ganz oberflächlichen Eiterpusteln bedeckten Herde entsprechen doch zu wenig dem Bilde der randständig angeordneten miliaren Pusteln des *Hebra*schen Bildes.

Als charakteristische Beobachtung von I. h. bei einer 33jährigen Virgo werden wir aber den Fall von *Gavazzeni* anerkennen müssen. Die Lokalisation (Achselhöhle, Inguinal- und Genitalgegend, Rumpf, Beine) sowie die Anordnung der miliaren Pusteln sind typisch. Ferner betrifft die neuere Mitteilung von *Schardorn* 2 ganz einwandfreie Fälle der *Hebra*schen Krankheit bei Nichtgraviden. Hier sind es eine 45- und eine 43jährige Frau, die beide bis vor 14 Tagen ihre Menses gehabt haben und an Schenkeln, Brust, Abdomen usw. typische Herde von I. h. aufweisen. Diesen sicheren Fällen ist dann der von mir beobachtete als ebenfalls typisches klinisches Bild anzureihen.

So müssen wir also sicher, besonders nach den neueren Beobachtungen, das Vorkommen von echter Impetigo herpetiformis bei Män-

nern sowohl, wie bei nichtschwangeren Frauen anerkennen. Und wie wir den Begriff der Impetigo herpetiformis jetzt loslösen von der durchaus notwendigen Voraussetzung einer Gravidität, so sollte man auch heute das klinische Bild der Impetigo herpetiformis nicht zu eng fassen. Das Charakteristische des Bildes bleiben in erster Linie immer die miliaren in Gruppen und Reihen gestellten Pusteln in der Peripherie der alten Herde, die von vornherein ihren eitrigen Inhalt und bei ihrem Aufschießen zunächst alle ungefähr die gleiche Größe haben. Diese eigenartigen Pustelgruppen sind weder unter den Begriff des Pemphigus, noch der Pyodermien, noch der septischen Exantheme od. dergl. unterzubringen, sie stellen ein eigenartiges Bild für sich dar. Deshalb die Diagnose abzulehnen, weil zwischen den typischen Pustelgruppen noch Erytheme und Quaddeln, wie z. B. im *Kaposi*schen Falle sich zeigten, oder weil der Verlauf sich über längere Zeit als gewöhnlich erstreckte, wie das in älteren Arbeiten wiederholt geschehen ist, erscheint doch zu weit gegangen. Nur das Bild des Pemphigus miliaris (*Kaposi*), das *Rille*[1]) in neuester Zeit wieder geschildert hat, kann der Pustel-eruption der Impetigo herpetiformis sehr ähnlich sehen, doch sind bei dieser ja äußerst seltenen Krankheit die auftretenden Bläschen anscheinend nicht von vornherein eitrig.

Wenn wir nun in unserem Falle nach einer Ursache forschen, so ergibt sich in Berücksichtigung der neueren für die Ätiologie herangezogenen Ergebnisse nicht viel Positives. *Rost*, *Schardorn*, *Walter* sind in ihren kürzlich veröffentlichten Arbeiten hinlänglich auf die früheren Ansichten eingegangen, so daß ich sie hier nicht von neuem aufzuzählen brauche. Jedenfalls müssen wir feststellen, daß die früheren Erklärungsmöglichkeiten, die in speziellen krankhaften Veränderungen des weiblichen Genitalapparates (*Hebra*) oder — einer späteren Zeit entsprechend — von *Wechselmann* in einer Insuffizienz der entgiftenden Organe und einer Insuffizienz von Leber und Nieren gegenüber den in den mütterlichen Kreislauf eintretenden Placentarfermenten gesucht wurden, schon deshalb nicht mehr ausreichen können, weil wir heute das Vorkommen der echten Impetigo herpetiformis bei Männern und nichtschwangeren Frauen zugeben müssen. Die Annahme einer pyämischen Ursache (*Kaposi*) oder einer toxischen resp. einer durch Mikroorganismen unbekannter Natur hervorgerufenen Ätiologie (*Scherber*) greift *Rost* in neuerer Zeit wieder auf, indem er einen infektiösen Ursprung der Erkrankung für das Wahrscheinlichste erklärt. Nach dem ganzen allgemeinen Zustand und Verlauf, auch nach dem histologischen Befund sei der Schluß auf eine Infektionskrankheit, deren Erreger mit den jetzt üblichen Methoden nicht darstellbar sei, sehr wohl denkbar. Möglicherweise gehe die Infektion von der Scheide aus, daher

[1]) Derm. Wochenschr. 1924, Nr. 36, S. 1058.

auch die besondere Disposition der Schwangeren dafür. Nun bleibt bei dieser Theorie der Entstehung durch Infektion allerdings schwer erklärbar, wodurch bei den Fällen ohne Gravidität Rezidive der Erkrankung nach Jahren wieder in gleicher Weise zustande kommen; ein solches Rezidiv sah ich nach 2jähriger Pause ohne nachweisbare Ursache in meinem Fall, ebenso beschreibt *Tryb* bei seinem Fall beim Manne Rezidive, die sich sogar mehrere Male wiederholten. Aber auch *Capelli*[1]) hat in neurer Zeit (1921) die uterine Pyämie wieder als Ursache herangezogen.

Dagegen sind ja heute die Störungen der endokrinen Drüsen als mögliche Ursache sehr in den Vordergrund gerückt. *Wechselmann* hatte auf Veränderungen der Thymusdrüse und Hypophyse aufmerksam gemacht, und besonders auch *W. Ziemann* hatte es direkt ausgesprochen, daß die Impetigo herpetiformis als Autotoxikose, bedingt durch Störungen des innersekretorischen Gleichgewichtes aufzufassen sei. *Tryb*, *Schardorn* und *Walter* haben nun bei ihren Fällen sehr greifbare Veränderungen am System der endokrinen Drüsen nachweisen können. In *Trybs* Falle beim Manne war eine röntgenologisch festgestellte Vergrößerung der Hypophyse (Verbreiterung der Sella turcica um mindestens das Doppelte), dabei Diabetes insipidus nachweisbar; die beiden zurzeit nichtgraviden, aber im übrigen multiparen Patientinnen *Schardorns*, hatten beide wegen Struma Operationen durchgemacht, die infolge Verlustes der Epithelkörperchen Krämpfe im Gefolge hatten, und die gravide Kranke *Walters* endlich litt an Osteomalacie. Die Osteomalacie hat aber ihre Ursache in einer Erkrankung des ganzen Komplexes der endokrinen Drüsen, die untereinander in Beziehung stehen und zusammenarbeiten. Da bei der betr. Kranken bei der letzten Schwangerschaft die Osteomalacie einerseits und die Impetigo herpetiformis auf der Haut andrerseits zum Maximum ihrer Intensität gelangten, so liegt nach *Walter* jedenfalls nahe, die beiden Erkrankungen auf die gleiche Ursache, eben auf die Störung des endokrinen Systems zurückzuführen. Da speziell die Epithelkörperchen für die Osteomalacie eine hervorragende Rolle spielen, so ergibt sich in der Tat eine Parallele zwischen den Fällen *Schardorns* und *Walters*. Letzterer weist auch auf die normale Aufgabe der endokrinen Drüsen und auch speziell der Epithelkörperchen hin, die darin besteht, daß sie Abbauprodukte von Eiweißstoffen unschädlich zu machen haben. Ist diese Funktion gestört, so kann es eben zur Vergiftung des Organismus mit diesen Abbauprodukten kommen. Dabei kann die Schwangerschaft das auslösende Moment darstellen.

In meinem Fall konnte allerdings keinerlei Symptom, das auf Störung der endokrinen Drüsen hinwies, beobachtet werden. Es lag

[1]) Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle Bd. 62, ref. Ztrbl. Bd. 2, S. 357.

kein Anhaltepunkt für eine durchgemachte Veränderung an den Epithelkörperchen vor, keinerlei Krämpfe waren zur Zeit der Erkrankung da oder waren früher dagewesen, die Untersuchung durch einen neurologischen Fachkollegen hatte ganz normale Verhältnisse ergeben, die Röntgenuntersuchung der Sella turcica ergab keinerlei Vergrößerung der Hypophyse; gynäkologisch war ebenfalls nichts nachweisbar. Die Blutuntersuchung ergab auf der Höhe der ersten Erkrankung eine gewisse unbedeutende Vermehrung der Lymphocyten und Verminderung der polynucleären Leukocyten, aber keine starke Verschiebung. Bemerkenswert war wohl die erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Gegenüber den negativen Befunden in der Mehrzahl der früheren Fälle, die ja natürlich auch in dieser Hinsicht nur unvollständig untersucht werden konnten, und auch in dem von mir beobachteten Fall wird man aber gerade auf Grund der positiven Ergebnisse in den Beobachtungen *Trybs*, *Schardorns* und *Walters* doch festhalten müssen, daß heute sicherlich als Ätiologie der Impetigo herpetiformis eine Störung der Funktionen des endokrinen Drüsensystems am ehesten in Betracht kommt. Bei dieser Auffassung läßt sich auch das Vorkommen der Impetigo herpetiformis bei Männern und nichtgraviden Frauen, das wir zweifellos anerkennen müssen, erklären.

Zusammenfassung.

Es wird ein typischer Fall von Impetigo herpetiformis bei einer nichtgraviden Frau geschildert, die ihren ersten schweren Anfall vor 3 Jahren, ein Rezidiv vor 1 Jahr erlitt, seitdem vorläufig gesund ist.

Das Vorkommen der echten Impetigo herpetiformis nach dem *Hebra*schen Bilde bei Männern und bei nichtgraviden Frauen muß heute sicher anerkannt werden.

Als Ätiologie der Erkrankung kommt nach den letzten Beobachtungen am ehesten Störungen des endokrinen Drüsensystems in Betracht, wenn diese auch, wie in unserem Falle, nicht immer nachweisbar sind.

(Betr. Literatur, soweit sie nicht im Text nachgewiesen, sei auf die letzten Arbeiten von *Walter*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140** und *Schardorn*, ebenda, **132**, verwiesen.)

Beobachtungen bei einer ausgedehnten Xanthomatose.

Von

D. Adlersberg.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien. [Vorstand: Professor Dr. *K. F. Wenckebach.*])

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. August 1924.)

Wir hatten Gelegenheit, bei einem Falle ausgedehntester Xanthomatose eine Reihe von Befunden, besonders über den Stoffwechsel zu erheben, die unter Umständen eine Basis für weitere Studien abgeben können. Wegen der Seltenheit dieser Erkrankung bringen wir auch die ausführliche Krankengeschichte.

Valerie W., 51 Jahre, verheiratet, beschäftigt sich im Haushalt. Familienanamnese o. B. Als Kind Blattern, mit 20 Jahren Scharlach, später Rippenfellentzündung (nach einigen Wochen ausgeheilt). Sonst bis 1913 gesund. In diesem Jahre wurde ein Myoma uteri diagnostiziert, das immer größer wurde, aber lange der Pat. keine Beschwerden verursachte. Erst 1916 Stuhlbeschwerden; Dez. 1916 Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe. Einige Monate nach der Operation Hautjucken, etwas später leichter Ikterus, der seither nicht verschwunden. Nie Schmerzen in der Lebergegend oder gar Koliken. Die Leber vergrößert, Diagnose der Ärzte: Lebercirrhose. Nach ungefähr $^1/_2$ Jahr (1917) kleine gelbe Knötchen am Unterarm; in rascher Folge dann ähnliche Efflorescenzen an Händen, Stamm, Gesicht und unteren Extremitäten. Im Laufe der Jahre haben sie an Größe und Ausbreitung enorm zugenommen. Zähne wurden brüchig, brachen stückweise ab, Haare fielen aus. Pat. jetzt seit ungefähr 3 Jahren in Beobachtung der Klinik.

Interner Status: Befund anfangs Februar 1924: Mittelgroße Pat. von grazilem Knochenbau, Panniculus und Muskulatur scharf reduziert, keine Schmerzempfindlichkeit der letzteren. Hautfarbe an den freien Stellen gemischt aus Subikterisch und Anämisch. Ganz leichtes Ödem in der Knöchelgegend. Normale Temperatur. Wassermann-Reaktion im Serum negativ.

Kopf: Weder Klopf- noch Druckempfindlichkeit, Pupillen reagieren auf Licht und Akkommodation, Augenbewegungen frei. — An Stelle von Zähnen sieht man sowohl am Ober- wie auch am Unterkiefer Zahnreste, die zum Teil Caries zeigen. Der weiche Gaumen und die Uvula deutlich ikterisch. Tonsillen o. B.

Hals: Thyreoidea normal groß, keine Drüsen tastbar.

Thorax: Symmetrisch, die unteren Thoraxpartien vorgewölbt. Wirbelsäule gerade, nirgends druckempfindlich.

Pulmo: Über beiden Spitzen, besonders links, verkürzter Perkussionsschall. Lungenbasis hinten beiderseits in der Höhe des 11. B.-D., respiratorisch mäßig

verschieblich. Auscultation: Über der linken Spitze rauhes Atmen, sonst überall Vesiculäratmen.

Cor: Perkutorisch normale Herzgrenzen, über allen Ostien reine Töne.

Röntgenbefund: Beide Lungenspitzen etwas verschleiert. Hochstand des Zwerchfelles, Querlagerung des Herzens.

Abdomen: Über dem Thoraxniveau. Operationsnarbe vom Nabel bis fast zur Symphyse reichend (Heilung per primam). Flanken zeigen beiderseits tympanitischen Schall.

Leber: Der rechte Leberlappen reicht 2 Querfinger unterhalb des Nabels und ist durch eine tiefe Incisur vom linken geteilt. In der Mittellinie reicht die Leber bis 2 Querfinger über den Nabel und verschwindet unter dem linken Rippenbogen. Die Leberoberfläche anscheinend glatt, die Konsistenz derb, der Rand plump und stumpf, stark druckempfindlich.

Milz: Reicht landzungenförmig unter dem Rippenbogen bis unter das Niveau des Nabels, derb, leicht druckempfindlich, scheint nicht ganz eben zu sein.

Genitale: Die Schleimhaut der Vulva leicht anämisch-ikterisch. Atrophie des äußeren Genitales.

Reflexe: P. S. R. und A. S. R. leicht auslösbar.

Harn: Ikterisch gefärbt. Albumen und Saccharum immer neg. Bilirubin +++. Urobilin und Urobilinogen stark vermehrt.

Blutbefund: Erythrocyten 3 500 000. Hb (*Sahli*) 60. Färbeindex ca. 1,0. Leukocyten 5300. Polymorphkernige neutrophile 55%, Eosinophile 5%, Mononucleäre 13%, Mastzellen 1%, Lymphocyten 26%. Thrombocyten 180 000. Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischen NaCl-Lösungen normal: Beginn der Hämolyse bei 0,46%.

Mageninhalt (nach Probefrühstück): Leichte Hyperacidität. *Röntgenbefund:* Normaler Hakenmagen ohne Zeichen einer Wandveränderung.

Obere und untere Extremitäten und Schädelskelett röntgenologisch ohne pathologischen Befund.

Blutzucker nüchtern nach *Bang* 120—130 mg pro 100 ccm.

Galaktoseprobe: Auf 20 g (früh nüchtern) werden in den nächsten 4 Stunden 0,7 g ausgeschieden.

Cholesterin (Gesamtblut) (*Autenrieth-Funk*): Im Durchschnitt 300 bis 310 mg/%, *im Duodenalinhalt* (*Medak* und *Pribram*): im Mittel 0,15 g Gesamtcholesterin in der Tagesmenge.

Histologische Befunde: 1. Stück der Rückenhaut und 2. Xanthomknoten von der Ferse. Für die histologische Untersuchung Herrn Prof. *Kyrle* besten Dank.

1. Vor allem im Bereiche des Papillarkörpers und der angrenzenden Cutispartie charakteristische Xanthomelemente, welche das Gewebe förmlich substituieren; vielfach Riesenzellen mit der bekannten Kernstruktur. Stellenweise die Capillaren förmlich von Mänteln von Xanthomzellen umhüllt. In den tieferen Cutisschichten und vor allem in der Subcutis in dem vorliegenden Präparat nirgends xanthomatöse Veränderungen.

2. In der Struktur kaum mehr Ähnlichkeit mit den bekannten Bildern bei Xanthom. Umwandlung zu einem derben fibrösen Gewebe, vielfach erinnernd an ein Fibrom, ist sehr weit vorgeschritten, nur an einzelnen Stellen dieser derben Masse umschriebene Komplexe, wo noch Xanthomzellen zu finden sind. In ihrer Umgebung häufig Granulomgewebe vom Typus des Fremdkörpergranuloms. Zahlreiche Epithelioid- und Riesenzellen; in den letzteren da und dort phagocytierte Xanthommassen. Abschnittsweise in diesen Herden auch nekrotische Vorgänge. Gegen die Umgebung ist der Knoten wie durch eine förmlich fibröse Kapsel scharf abgesetzt.

Dermatologischer Status[1]).

Stirn mit Aussparung der Glabella und der Gegend knapp über den Augenbrauen, der größte Teil beider *Wangen* und die Seitenteile des *Kinnes*, schließlich obere und untere *Augenlider* samt Seitenteilen der *Nase* substituiert durch eine dunkelbraungraue Masse: über das Niveau deutlich erhaben, normale Hautzeichnung vergröbert, und löst sich nicht in einzelne Efflorescenzen auf (xanthomatöse Infiltrationen der Haut?) s. Abb. 1 *a*. Außerdem radiär in Fortsetzung der beiden Mundwinkel, ferner an zwei Stellen unterhalb der Unterlippe sowie am Kinn ockergelbe, etwas erhabene Einlagerungen. Am Rand, dort, wo das Xanthom scharf gegen die normale Haut abgesetzt ist, an einzelnen Stellen, so z. B. an der Stirn, elfenbeinweiße, derbe, stecknadelspitz- bis linsengroße Knötchen (bindegewebige Umwandlung?). Am Ausgang des Parotisganges über linsengroßer dunkelblauer Punkt (Blutung). Vereinzelte Petechien an der Innenseite der linken Wange. Unterhalb der unteren Schneidezähne einige über linsengroße, hellgelbe, nicht erhabene Flecke (möglicherweise xanthomatöse Einlagerungen). Auch oberhalb der rechten Nasenöffnung am Septum zwei erbsengroße, gelbe Knötchen.

Die Haut des *Halses, der Schultern, der Infraclaviculargruben und des Sternums* (bis 3 Querfinger oberhalb des Processus xyphoideus) sowie die angrenzenden Seitenteile ersetzt durch eine sepiabraune Masse, in den unteren Anteilen mit stark violettbraunem Farbeinschlag. Während die Hals- und Sternumhaut ähnlich wie die des Gesichtes nur das vergröberte Hautrelief wiedergibt, sind hier die Ränder aufgelöst in zahlreiche bis linsengroße, oft miteinander konfluierende, weiche, über die Oberfläche erhabene Knötchen. Vereinzelt Reste von streifenförmigen Blutungen nachweisbar, mit besonders starker braunvioletter Farbe. Unterhalb der Mammae, an den „Intertrigostellen", eine 2 Querfinger breite, braungelbe, gegen die Umgebung scharf abgegrenzte xanthomatöse Masse.

Am *Nacken* und *Rücken* (im Gegensatz zu Gesicht und Brust) zahlreichste linsengroße, braunviolette, polygonale, an Lichen-ruber-Knötchen erinnernde Efflorescenzen, die durch tiefere Furchen grobchagriniert aussehen, s. Abb. 1 *d*. Hier auch reichlich eingesprengte normale Hautpartien von Linsen- bis über Fünfkronenstückgröße. Die nicht veränderte Haut in toto leicht gefältelt (erster Grad einer Hautatrophie). An der Peripherie in über Handbreite ein Netzwerk, dessen Lücken durch normale Haut und dessen Maschen durch xanthomatöse Knötchen gebildet. Je tiefer nach abwärts, desto blauvioletter und konsistenter die einzelnen Knötchen. Das gleiche Bild an den Streckseiten der *Oberarme* im obersten Drittel.

An der *Bauchhaut* vom Sternum bis zur Symphyse und am Schenkeldreieck mit Ausnahme eines ca. 2 cm breiten Bandes beiderseits von der Operationsnarbe dunkle Pigmentierung, die beim näheren Zusehen sich in zahlreiche schokoladefarbene linsengroße Flecke auflöst. Diese an manchen Orten konfluiert. Zwischen solchen Stellen Striae, zum Teil pigmentiert oder weiß, zum Teil mit xanthomatösen Einlagerungen. Vereinzelt auch anderwärts Pigmentflecke, die nach der bestimmten Angabe der Pat. erst während der Krankheit aufgetreten sind. So an der Innenseite des rechten *Kniegelenks*, weitere ephelidenähnliche Pigmentationen an der Innenseite beider *Unterschenkel* im obersten Drittel.

In der *Ellenbeuge* beiderseits zahlreiche, linsen- bis bohnengroße, erhabene, ziemlich derbe, gelbe Knötchen. Breit gestielte, blauviolettgelbe Tumoren, durch tiefe Furchen voneinander getrennt, über den Ellbogen, s. Abb. 1 *c*. An der Beugeseite des *Unterarmes* oberhalb der Handgelenke beiderseits, besonders aber links, scharf abgesetzte, kleinkinderhandgroße, braunviolette Plaques, an deren Rand zahlreiche hellgelbe, scheinbar härtere Knötchen. An der Innenfläche der *Hände* entlang den

[1]) Für Unterstützung bei der Verfassung des dermatologischen Status bin ich Herrn Dr. *E. Urbach* zu Dank verpflichtet.

Furchen zahlreiche flache xanthomatöse Einlagerungen, s. Abb. 2. An der Beugeseite der *Finger* hirsekorn- bis bohnengroße, derbe Knötchen von gelber Farbe,

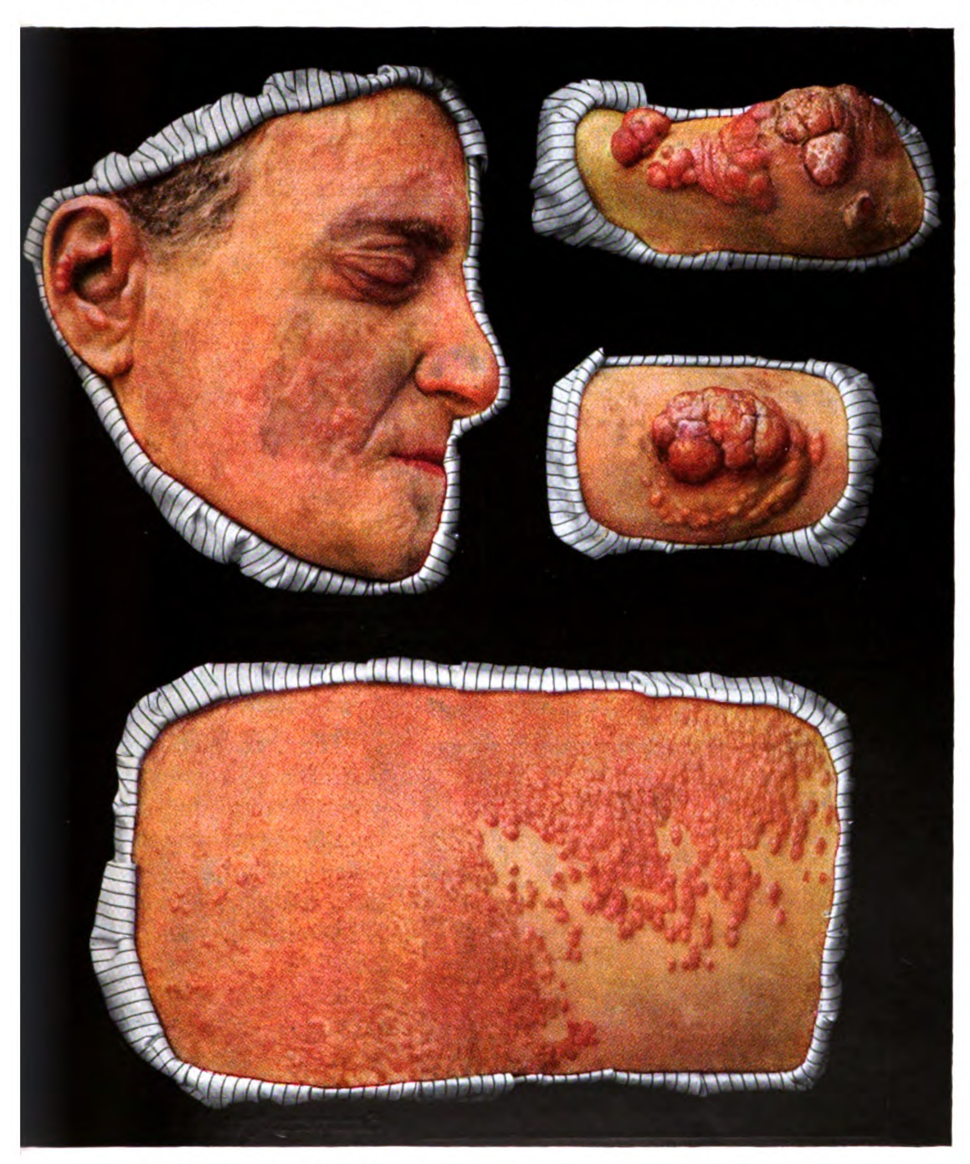


Abb. 1. Moulagen. *a* Gesicht, *b* Ferse (rechts oben), *c* Ellbogen (rechts Mitte), *d* Rückenhaut.

solche von Haselnußgröße braunrot an der Streckseite der Finger, s. Abb. 3. Längs der Sehnen der Musculi palmares rosenkranzähnlich aneinandergereihte, derbe, konsistente Knötchen vom Handgelenk bis in die Hälfte des Unterarmes.

Über beiden *Patellae* außer zahlreichen blumenkohlähnlichen, blauviolett-gelblichen Tumoren, die teilweise aus der Cutis herausragenden, hasel- bis walnußgroßen Tumoren aufsitzen, bohnen- bis kirschkerngroße, druckschmerzhafte, von der Unterfläche gut abhebbare Erhabenheiten. Über ihnen Epidermis normal verschieblich. An den Stellen der Plantae pedis, die der Belastung ausgesetzt sind, braungelbe, derbe, xanthomatöse Einlagerungen, besonders stark im Bereiche der Zehen, s. Abb. 1*b*. Die Kanten beider Tibiae uneben, zum Teil höckerig. Längs der Sehne der Peronaei in ihrem untersten Drittel rosenkranzähnliche, zum Teil kirschkerngroße, sehr derbe, auf ihrer Unterlage nicht verschiebliche, offenbar der Sehnenscheide angehörende Knötchen. Am Fußrücken und zur Seite desselben mehrere ähnliche bis haselnußgroße, derbelastische Knötchen (Epidermis normal); sie sitzen zum Teil Sehnen auf und bewegen sich mit den Zehen, zum Teil scheinen sie (besonders seitwärts) dem Periost der Mittelfußknochen anzugehören, s. Abb. 4. Einige traubenförmige Gewächse über beiden Achillessehnen.

Sämtliche Tumoren beim Berühren schmerzhaft.



Abb. 2.



Abb. 3.

Kurz zusammengefaßt: Auffallende Leber- und Milzvergrößerung und ausgedehnte Xanthomatose. Befallen ist Haut, Periost, Sehnen, aber auch wohl die Schleimhäute. Im Blute deutliche Cholesterinvermehrung; ferner leichte Hyperglykämie im nüchternen Zustande; Glykosurie nie beobachtet. Das Assimilationsvermögen für Galaktose scheint herabgesetzt zu sein. Verschiedene Momente sprechen für die Beteiligung der Blutdrüsen: Auftreten der Erkrankung kurze Zeit nach dem Aufhören der Menses, rapider Haarausfall, Brüchigwerden und Ausfallen der Zähne, gleichzeitiges Auftreten von Pigmentflecken.

Seit der Entdeckung von *Pinkus* und *Pick* und *Störck* hat die Anschauung, daß die Cholesterinämie die einzige Ursache für die Xanthomatose wäre, mannigfache Einschränkungen erfahren. Fand sich doch häufig eine auffallende Diskrepanz zwischen der Schwere des Falles und der Höhe des Cholesterinspiegels im Blute. Weiters findet sich eine beträchtliche Cholesterinvermehrung bei den verschiedensten Erkrankungen, ohne daß es dabei zu einer Xanthombildung kommt. Aus diesem Grunde schreibt *Chvostek* den Blutdrüsen eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Erkrankung zu, besonders mit Rücksicht darauf, daß auffallend häufig die sonst seltene Krankheit bei Frauen im Klimakterium auftritt. Gleichzeitig nimmt auch *Chvostek* eine Dekonstitution der Bindegewebszelle an, die sie zur Aufnahme von doppelberechenden Substanzen befähigt. In der letzten Zeit wurde die Bedeutung der Hypercholesterinämie für die Xanthomatose durch Fälle von *Arzt, Siemens-Rosenthal - Braunisch* weiter erschüttert, welche Autoren in ihren Fällen von ausgedehnter Xanthomatose keine Chloseterinerhöhung im Blute fanden.



Abb. 4.

Es besteht nun die Möglichkeit, daß zeitweise eine Cholesterinvermehrung im Blute nur in geringem Grade oder überhaupt nicht nachweisbar ist, gleichwohl aber eine Störung des Cholesterinstoffwechsels vorhanden ist, dermaßen, daß der normale Weg der Cholesterinausscheidung unwegsam ist und das überschüssige Cholesterin in den Bindegewebszellen abgelagert wird. Wir stellten uns, ähnlich wie *Rosenthal* und *Braunisch* vor, daß infolge der Lebererkrankung das Cholesterin mangelhaft durch die Galle ausgeschieden würde, und haben daher mehrmals Cholesterinbestimmungen nach dem Vorgang von *Medak* und *Pribram* in der durch die Einhornsche Duodenalsonde gewonnenen ,,Galle" ausgeführt. Die Methodik dieser Bestimmungen ist keineswegs exakt, weil man ja nie wissen kann, welcher Anteil des Duodenalsaftes der Leber und welcher dem Pankreas zukommt, und überhaupt welcher Teil des vorüberfließenden Stromes durch die Sonde entleert wird.

Infolgedessen kann eine erhöhte oder herabgesetzte Cholesterinmenge im Duodenalinhalt wohl kaum für Störungen im Cholesterinstoffwechsel beweisend sein, sondern nur ein *Fehlen* der Cholesterinausscheidung. Nun hat sich im Duodenalinhalt unseres Falles Cholesterin gefunden, wenn auch die gefundenen Werte an der untersten Grenze der von *Medak* und *Pribram* festgestellten Norm liegen. Damit ist die Vermutung widerlegt, daß ein Unvermögen der Leber besteht, Cholesterin auszuscheiden.

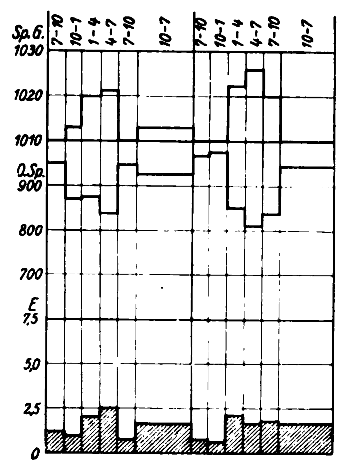


Abb. 5. Therese R. *Normalfall.* Oben: Spezifisches Gewicht. Mitte: Oberflächenspannung. Unten: Ausgeschiedene Menge in *E (Goldwasser).*

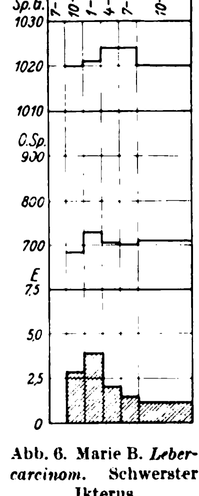


Abb. 6. Marie B. *Lebercarcinom.* Schwerster Ikterus.

Bei der nahen Verwandtschaft zwischen Cholesterin und Gallensäuren lag der Gedanke nahe, die Ausscheidung der letzteren in unserem Fall zu untersuchen. In der uns zur Verfügung stehenden Literatur konnten wir keine Angaben über Gallensäureuntersuchungen bei Xanthomatosen finden. Wir beschränkten uns vorläufig auf die Gallensäureausscheidung mit dem Harn. Die Verfolgung der Ausscheidung oberflächenaktiver Stoffe gestattet uns bis zu einem gewissen Grade einen Einblick in diese Vorgänge.

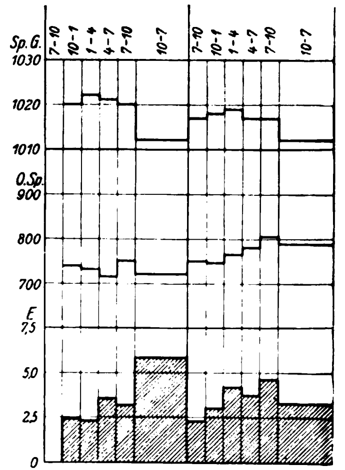


Abb. 7. Valerie W. *Ausgebreitete Xanthomatose.* Splenomegale Lebercirrhose.

Zum Verständnis sei auch an dieser Stelle erwähnt, daß die Oberflächenspannungskurve in Harn eines Normalen große Tagesschwankungen zeigt, die mit nach der entgegengesetzten Seite ausschlagenden Schwankungen des spezifischen Gewichtes zusammenfallen. Man findet dementsprechend den größten Abfall der Oberflächenspannung und Anstieg des spezifischen Gewichtes einige Stunden nach den Hauptmahlzeiten. Als Beispiel für mehrere gleicher Art diene Abb. 5.

Fälle mit schweren Leberstörungen sind gekennzeichnet durch einen fast gleichförmigen, monotonen Verlauf der Oberflächenspannungs-

kurve (vgl. Abb. 6), für welche Erscheinung wir die Bezeichnung *Isostalagurie* vorgeschlagen haben. Mittelschwere Fälle nehmen eine Mittelstellung zwischen dem Normalen und dem Schwerleberkranken ein.

Wir bemühten uns ferner, die absoluten Mengen der ausgeschiedenen oberflächenaktiven Stoffe abzuschätzen, und verwendeten zu diesem Zwecke eine jüngst von *Goldwasser* mitgeteilte Formel. Bezüglich der gegen diese Art der Berechnung möglichen Einwände sei auf eine frühere Arbeit verwiesen. (Vgl. *Adlersberg*, Über die Ausscheidung oberflächenaktiver Stoffe im Harn Normaler und Leberkranker, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1924, erscheint demnächst.)

Die beim Normalen im Zeitraum von 24 Stunden ausgeschiedenen Mengen oberflächenaktiver Stoffe bewegen sich zwischen 30 und 40 E, Leberkranke haben größere absolute Mengen und größere Tagesschwankungen, während doch, wie schon gesagt wurde, die Oberflächenspan-

Tabelle 1.

Fall	Diagnose	Ausgeschiedene Menge oberflächenaktiver Stoffe in Einheiten (E nach *Goldwasser*) in der Zeit von						
		7—10	10—1	1—4	4—7	7—10	10—7	Insges.
2	Normalfall	3,76	2,9	6,07	7,64	2,34	14,85	37,6
3	Normalfall	2,7	3,2	4,5	7,2	7,7	8,6	33,9
4	Normalfall	4,72	4,9	5,7	4,8	4,5	7,5	32,12
7	Leichter hämolytischer Ikterus	5,96	10,41	6,36	5,16	3,73	9,67	41,29
8	Lebercarcinom. Schwerster Ikterus	—	8,5	11,7	6,1	4,53	10,8	41,6 [1]
9	Herzfehler. Hochgradige Stauungsleber. Kein Ikterus	8,67	2,39	4,22	4,58	19,44		39,3
11	Mitralstenose. Cholelithiasis und Cholecystitis. Andeutung von Ikterus	3,7	3,37	5,2	6,12	6,35	4,12	28,86
12	Ausgebreitete Xanthomatose. *1. Tag*	—	*7,28*	*6,97*	*10,55*	*9,7*	*52,27*	*86,77* [1]
	Splenomegale Lebercirrhose. Leichter Fall. *2. Tag*	*6,75*	*8,95*	*12,51*	*11,04*	*13,62*	*29,4*	*82,27*
13	Metastasenleber nach einem Darmcarcinom. Kein Ikterus	12,2	6,85	11,2	6,95	7,02	29,1	73,32
14	Cholelithiasis und Cholecystitis. Cholangitis. Mäßiger Ikterus	8,9	5,5	7,7	6,3	9,0	—	37,4 [1]
16	Icterus catarrhalis leichten Grades	15,3	8,26	8,31	9,53	7,46	10,44	59,30
19	Schwerer Icterus catarrhalis	10,2	7,0	10,0	8,1	7,0	36,9	79,2
20	Lebercirrhose. Ikterus mäßigen Grades	18,05	4,04	2,71	11,08	7,14	29,95	72,97

Die Tabelle bringt die nach *Goldwasser* berechneten absoluten Mengen oberflächenaktiver Stoffe, die bei 3 Normalfällen und 10 Leberkranken mit dem Harn ausgeschieden wurden. Unser Fall (12) zeigt die größte Ausscheidung.

[1]) Ohne eine Harnportion.

nungskurve ziemlich gleichmäßig verläuft. In Abb. 5—7 geben die unten eingezeichneten Stäbe die pro Stunde auf das Volumen 100 gleichmäßig bezogenen E-Werte (Einheitszahlen).

Die Oberflächenspannungskurven unseres Falles bringt Abb. 7. Wir sehen einen monotonen Verlauf beider Kurven, vor allem der Kurve der Oberflächenspannung. Betrachten wir nun die nach *Goldwasser* berechneten, absoluten Mengen der oberflächenaktiven Stoffe, so fällt uns auf, daß in unserem Falle enorme Mengen ausgeschieden wurden. Von allen untersuchten 15 Leberkranken, unter denen auch Fälle von schwerstem Ikterus vertreten waren, erreichte kein einiziger diese hohen Werte. Bezüglich der genaueren Zahl sei auf Tab. 1 und die schon zitierte Arbeit verwiesen.

Der Befund der übermäßigen Ausscheidung oberflächenaktiver Stoffe im Harn unserer Patientin dürfte wohl höchstwahrscheinlich auf die Anwesenheit von Gallensäuren zurückzuführen sein. Nun sind die Gallensäuren sehr nahe verwandt mit dem Cholesterin, und es wird vielfach angenommen, daß das Cholesterin die Muttersubstanz der Gallensäuren dargestellt. Wie dem auch sei, die Überschwemmung des Blutes mit Gallensäuren könnte auch für den Cholesterin-Stoffwechsel von Bedeutung sein, vielleicht durch Änderung der Löslichkeitsverhältnisse desselben, Erleichterung seines Durchtritts durch die Gefäßwand oder dergleichen. Und so könnte unter Umständen der von uns erhobene Befund eine Grundlage für weitere Studien abgeben und so zur Klärung der Pathogenese dieser merkwürdigen Erkrankung beitragen.

Literatur.

Adlersberg, Kongr. f. inn. Med., Kissingen 1924. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1924 (erscheint demnächst). — *Arzt*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**, 809. 1919. — *Chvostek*, Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 553. 1911. — *Goldwasser*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 481. 1923. — *Medak* und *Pribram*, Berl. klin. Wochenschr. 1915, S. 706. — *Rosenthal* und *Braunisch*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 429. 1921. — *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 159. 1921.

(Aus der Univ.-Klinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien. — Vorstand: Prof. Dr. *G. Riehl.*)

Über Naevus multiplex Pringle.
(Adenoma sebaceum.)

Von
Dr. Herbert Fuhs,
Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 29. September 1924.*)

Unter der Bezeichnung „*Adenoma sebaceum*“ wurde 1890 von *Pringle* eine Affektion beschrieben, für die in der Folge eine Reihe anderer Namen aufkam: „*Morbus Pringle*“, „*Naevus multiplex Pringle*“. „*Multipler symmetrischer Gesichtsnaevus*“ u. a.

Die einen halten das Leiden für gutartige Geschwülste vom Charakter der Talgdrüsen, die anderen für einen *Naevus im weiteren Sinn* [*Riehl, Jadassohn* u. a.[1])].

Am wahrscheinlichsten macht die keimplasmatische Bedingtheit des Leidens seine bereits des öfteren nachgewiesene *Heredität* (*Taylor-Barent, Riehl, Reitmann, Siemens, Klauder* u. a.) und sein gleichzeitiges Vorkommen bei Geschwistern (*Winkler, Randak* u. a.).

Einen weiteren Beitrag zu den Vererbungsverhältnissen beim „*Naevus multiplex Pringle*“ bietet der Stammbaum der Familie R., bei der die Affektion durch 5 Generationen nachzuweisen ist. Unsere Mitteilungen sollen auch eine teilweise Ergänzung der vor Jahren (1906) nur ganz skizzenhaft erfolgten Berichte über einige Angehörige dieser Sippschaft (*Riehl, Reitmann*) bilden. Die Angaben stammen von der in der Familiengeschichte gut bewanderten, intelligenten Mutter bzw. Großmutter.

Aus dieser Deszendententafel geht hervor, daß Großvater, Vater und Mann der Gewährsperson, ferner 4 Brüder und 1 Schwester ihres Mannes, ihre beiden Töchter und die noch lebenden Kinder der jüngeren Tochter, ein Knabe und ein Mädchen, von dem Leiden befallen waren. Zu den charakteristischen Hauterscheinungen gesellten sich noch Zeichen einer gleichzeitigen tuberösen Hirnsklerose (wie u. a. Intelligenzdefekte, epileptiforme Krämpfe) bei dem einen Bruder und einer

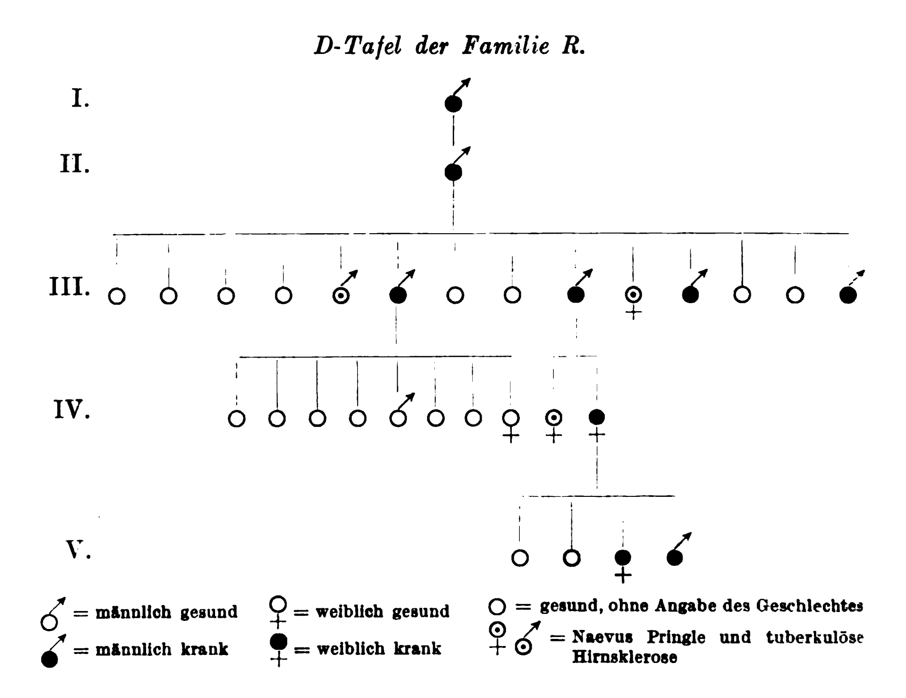
---

[1]) Vgl. ausführliche Literatur bei *Jadassohn,* Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **117**, 834. 1913.

Schwester des Mannes sowie der älteren Tochter der Auskunftsperson. Bei 8 Gliedern der 3., sowie 6 der 4. und 2 der 5. Generation der kinderreichen Familie wurden die konventionellen Geschlechtzeichen in der Tafel absichtlich weggelassen. Sie starben im frühen Kindesalter an interkurrenten Leiden und die Angaben erscheinen nach dieser Richtung hin nicht mehr genügend verläßlich.

Der Naevus multiplex Pringle ist durch seine ununterbrochene Reihenfolge in jeder Generation des gegebenen Stammbaumes einwandfrei als *dominantes* Leiden charakterisiert. Allerdings trifft das beim

D-Tafel der Familie R.



dominanten Vererbungstypus geforderte Verhältnis (1 : 1) von Gesunden und Kranken bei unserer Tafel nicht zu. So kommen z. B. lauter gesunde bzw. lauter kranke Individuen in einer Geschwisterschaft vor und auch beim Zusammenzählen der Geschwisterschaften von Generation 3—5 stehen Gesunde und Kranke einander im Verhältnis 18 : 10 gegenüber. Dabei wäre indes zu erwägen, daß 16 von den als gesund geführten Familienmitgliedern im frühesten Kindesalter starben. Mit Rücksicht auf den etwas späteren Manifestationstermin der Affektion bei den von uns beobachteten Familienmitgliedern besteht daher die begründete Möglichkeit, daß zumindest ein Teil davon deren Manifestation nicht mehr erlebte.

1. J. R., 46 J., ledig, ältere Tochter der Auskunftsperson. *An.*: Seit der Geburt epileptiforme Anfälle. Im späteren Alter imbezill in der Landesirrenanstalt mit „tuberöser Sklerose" in Behandlung. Kurze Zeit vor der Pubertät angeblich erste Beobachtung der Hautaffektion im Gesicht durch die Umgebung. *St. pr.* (November 1923): Mittelgroße, kräftige Frau mit apathischem Gesichtsausdruck. Die Haut der seitlichen Flächen der Nase, Nasolabialfalten und angrenzenden Wangenpartien besetzt von zahlreichen bis stecknadelkopfgroßen, hell- bis dunkelroten, zumeist derben Knötchen, von zarten Teleangiektasien durchzogen. Nach außen vorn ein derber Tumor von leicht papillärer Oberfläche und himbeerroter Farbe, dazwischen weiße Närbchen. An der Gingiva beider Kiefer unregelmäßig disseminiert stecknadelkopfgroße Efflorescenzen von Schleimhautfarbe, leicht warziger Oberfläche. Ein kleines papilläres gestieltes ähnliches Gebilde am Zungenrücken. Fibrömchen am Nacken, Mollusca pendula in der mittleren und unteren Rückenlinie. An den Nagelgliedern der Daumen, des 3. bis 5. rechten und 2. bis 5. linken Fingers sowie sämtlicher Zehen des linken und der 4. und 5. Zehe des rechten Fußes neben Längs- und z. T. auch Querriefung aller Nagelplatten kleine Excrescenzen von Kleinerbsen- bis Bohnengröße, hautfarben oder leicht blaurot von glatter Oberfläche und derber Konsistenz, vom hinteren Nagelfalz ausgehend. Die übrigen Hautpartien sind annähernd normal. Interner Befund negativ.

2. H. R., 43 J., verheiratet, jüngere Schwester der vorangegangenen Pat. *An*: Erste Anzeichen um die Pubertät (12. bis 13. Jahr). Mit 25 Jahren zum erstenmal in der Klinik. Damals nach der von ihr angefertigten Moulage (340/2) nur stecknadelkopfgroße Knötchen in den mittleren Gesichtspartien und fibröse Tumoren am Mittel- und Zeigefinger der linken Hand und an der 4. Zehe des rechten Fußes neben deutlicher Längs-, zum Teil auch Querriefung des Nagelbettes. *St. pr.* (19. XI. 1923): In den mittleren Gesichtsanteilen der Pat. ähnlich beschaffene, multiple Knötcheneruption wie bei Fall 1. In den äußeren Wangenpartien vereinzelte unregelmäßig zerstreute Papeln von gelblichbrauner Farbe, desgleichen an der mittleren Stirn- und Kinngegend. Dichtere Anordnung der Knötchen entlang der beiden Augenbrauenbögen. An der Gingiva zahlreiche stecknadelkopfgroße Knötchen von Schleimhautfarbe, am Nacken und Rücken vereinzelte bis linsengroße, z. T. gestielte dunkelbraune weiche Fibrome, ebensolche über die Rücken- und seitlichen Lendenpartien verstreut. Analoge Veränderungen der Endphalangen wie bei der älteren Schwester. An den Nagelgliedern der rechten Hand sind nur vereinzelte kleinerbsengroße Excrescenzen aus der Umbiegungsstelle des seitlichen in den hinteren Nagelfalz hervorgewachsen. An den Füßen tragen vor allem 1., 3. und 5. Zehe links, sowie 1., 4., 5. rechts größere analoge Tumoren. Auf Bestrahlung mit X-Strahlen (5—6 H, 4 mm Al.) leichte Abblassung der Gesichtshaut und Abflachung eines Großteils der Knötchen. Die Tumoren an den Nagelendgliedern nicht wesentlich beeinflußt.

3. V. R., 9 J., Schüler, Sohn der früheren Pat. Beginn vor ca. 1 Jahre. *St. pr.* (Februar 1923): Vollkommen gesunder, sehr intelligenter Knabe zeigt das Leiden in Entstehung. Die mittlersten Gesichtsanteile von Fleckchen und Knötchen besetzt, dazwischen Teleangiektasien und gelblichbraune Pigmentfleckchen. An der Gingiva des Oberkiefers und am rechten Zungenrand vereinzelte bis kleinerbsengroße warzige, derbere hellrote Geschwülstchen. Am Stamm kreisförmig begrenzte Depigmentierungen mit hyperpigmentierter Randzone. In der linken seitlichen Lendengegend zahlreiche rundliche flache Knötchen. Die Nagelglieder von Fingern und Zehen normal.

4. R. A., 12 J., Schülerin, Schwester des Knaben. Normal entwickeltes Kind, die ersten Anzeichen um das 10. Lebensjahr. *St. pr.* (Februar 1923): Mittlere

Gesichtspartien mit kleinsten Knötchen und Fleckchen besetzt. Schleimhäute erscheinungsfrei. Am Stamm vereinzelt kleine Fibrömchen am Nacken und in der Rückenpartie. An einzelnen Fingern und Zehen Andeutungen längsverlaufender Furchung der Nagelplatten und stecknadelkopfgroße Papillömchen.

Diesen Eällen seien noch die auszugsweisen Daten über zwei weitere, nicht verwandte Patienten mit Naevus multiplex Pringle angereiht, die im vergangenen Jahre vorübergehend an der Klinik zur Aufnahme gelangten. Irgendwie verwertbare Angaben über das Vorkommen des Leidens in der übrigen Familie waren weder von dem geistig etwas zurückgebliebenen Mädchen (F. 5), noch auch von dem körperlich und geistig anscheinend gesunden Vater des idiotischen Knaben (F. 6) zu erhalten.

5. A. Z., 20 J., Hausgehilfin. Bestand seit frühester Kindheit, bis zum 15. Lebensjahre zugenommen. *St. pr.* (24. IV. 1923): Geistig zurückgebliebenes schwächliches Mädchen mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen, flachen, runden Knötchen von gelb- bis dunkelroter Farbe und mäßig derber Konsistenz im Gesicht, dazwischen Teleangiektasien. Mundschleimhaut normal.

6. K. K., 10 J., Volksschüler. Hauterscheinungen seit frühester Kindheit. Geistig zurückgeblieben, in Intervallen epileptiforme Anfälle. *St. pr.* (21. X. 1923): Körperlich normal entwickeltes Kind, geistig ein vollkommener Idiot. Im Gesicht in dichter Anordnung im Verlaufe der Nasolabialfalten und der angrenzenden Wangenpartien annähernd symmetrisch multiple Efflorescenzen von papillärem Bau, bisweilen sagokornähnlich, meist gelbrötlich und von zarten, verästelten Gefäßreiserchen durchzogen. Die hyperämische Haut zwischen den Knötchen von Teleangiektasien durchsetzt. In der Längsachse der rechten Nasolabialfalte ein haselnußgroßer Tumor sowie ein kleinerer runder am linken Mundwinkel. Schleimhäute normal. Auf der Rückenhaut sowie an den seitlichen Stammpartien bis linsengroße, braungelbe Fibromata mollusca, warzige Naevi, fleckförmige Pigmentierungen und Depigmentierungen.

Zusammengenommen finden sich somit auch bei den erwähnten Fällen wieder als *Hauptcharacteristica* des Naevus multiplex Pringle die *multiplen Knötchen* und *flachpapillären derben kleinen Tumoren* in den mittleren *Gesichtsanteilen,* zum Teil mit verschieden gestalteten *Efflorescenzen an den Schleimhäuten* und *der übrigen Haut* (Fibrome, Pigmentationen, Depigmentationen). Endlich wären die *Papillome der Finger und Zehen* zu erwähnen, wie sie u. a. bereits von *Felländer, Kothe, Reitmann, Eitner, Hintz* zitiert wurden.

Die Hauterscheinungen waren entweder bereits seit den ersten *Kinderjahren* vorhanden (Fall 5 und 6) oder manifestierten sich erst kurz *vor der Pubertät* (Fall 1—4); sie ließen sodann noch wenige Jahre eine Zunahme erkennen. Hierauf blieb das Leiden ziemlich stationär.

Für die Beurteilung der *histologischen* Verhältnisse beim Naevus multiplex Pringle liegen uns Biopsien von Knötchen im Gesicht und kleinen Fibromen am Halse vor. Über die *Gewebstruktur der eigenartigen Tumoren an Zehen und Nagelgliedern* (F. 1 u. 2) berichtete schon seinerzeit *Reitmann* nach Biopsien von 2 Fällen, darunter auch von unserer Pat. 2 vor 15 Jahren: Die Papillome bestehen aus fibrösem zellarmem Bindegewebe, das besonders zahlreiche weite Gefäße mit

kernreicher Endothelschicht zeigt. Die dicke Epidermis ist von einer mächtigen, teilweise macerierten Hornschicht überlagert. Die folgenden Präparate (Hämalaun-Eosin und saures Orcein auf Elastica) stammen nur zum einen Teil von den zitierten Pat. der Klinik (H. P. 4975, 4980, 4642), zum andern Teil von Gesichtsefflorescenzen ambulanter Pat. aus früheren Jahren (H. P. 1827, 1647, 1662, 1794). Über diese fehlen bis auf die Diagnose „typischer Naevus Pringle“ weitere Aufzeichnungen.

1. H. P. 4975 (dunkelpigmentiertes Fibrömchen der Nackenrückengrenze von Fall 1): Epidermis an einzelnen Stellen verbreitert, die Hornschicht normal entwickelt, im Str. basilare größerer Pigmentgehalt. Cutis: fibröses Bindegewebe, in groben Zügen verflochten, unregelmäßig von Blutgefäßchen durchsetzt. Mehrzahl der Capillaren von Rundzellzügen eingehüllt. Unregelmäßig zerstreute Chromatophoren. Elastisches Fasergerüst erhalten.

2. H. P. 4980 (Biopsie von dem bohnengroßen Tumor der linken Wange der Pat. 1): Epidermis schmächtig, stellenweise Papillen verstrichen. Die Geschwulst selbst durch eine Volumzunahme des Corium gebildet. An der Peripherie unregelmäßig verfilzte durcheinandergelagerte Bindegewebsmassen mit reichlich Zelleinlagen. In den oberen Partien der Cutis Nester von Naevuszellen, z. T. stark pigmentiert. Das *elastische Gewebe* fehlt an den Stellen der Fibrom- und Naevuszellbildung, gröbere Bündel um die aufsteigenden Bindegewebssepta.

3. H. P. 4642 (Knötchen der linken Wange von Fall 5): Epidermis normal, Bindegewebe des Coriums dicht verfilzt, Naevuszellen fehlen. Pigmentierung in normalen Grenzen. Das *elastische* Gerüst reichlich entwickelt.

4. H. P. 1827 (Probeexcision von der Nase eines 15jähr. Pat. mit typischem Naevus Pringle): Der gleiche Befund wie im vorhergehenden Präparat.

Endlich die 3 Biopsien von einem 25jährigen Patienten mit typischem Naevus Pringle ohne weitere Aufzeichnungen.

5. H. P. 1647 (Präparat aus der Gesichtshaut): Vermehrung und Verdichtung des Bindegewebes hauptsächlich in den oberen Teilen der Cutis. *Elastisches* Gewebe reichlich entwickelt.

6. H. P. 1662: Präparat aus der Gesichtshaut, fibröse Hyperplasie hauptsächlich um die Epitheleinsenkungen der Cutis. Grenzt sich von der umgebenden Cutis ziemlich scharf ab. In zellreichen Anteilen fehlt das *elastische* Gerüst.

7. H. P. 1794: Warzige Excrescenzen mit etwas verdickter Epidermis, im Bindegewebe junge Bindegewebszellen. Das zwischenliegende fibröse Gewebe zieht in dichten Bündeln senkrecht gegen die Oberfläche. *Elastisches* Gewebe sehr spärlich oder fehlend.

Wie aus den vorangegangenen *histologischen* Befunden ersichtlich ist, konnte eine *Vermehrung und Vergrößerung der Talgdrüsen*, wie in den Fällen von *Pringle*, *Caspary*, *Kothe* usw., im allgemeinen *nicht* nachgewiesen werden. Die Angaben über wesentliche Beteiligung der Talgdrüsen dürften hauptsächlich ihren Grund darin haben, daß die untersuchten Hautstückchen der Gesichtshaut, die bekanntlich einen großen Reichtum an Talgdrüsen aufweist, entnommen waren. Von den übrigen Geweben war zunächst die *Epidermis* im ganzen *wenig verändert*. Zuweilen fand sich ein *größerer Pigmentreichtum im Str. basilare* (H. P. 4975), ab und zu konnte auch eine sekundäre *Verschmächtigung* des Epithels beobachtet werden (H. P. 4980). Seltener war eine *Zunahme der Stachelzellschicht* zu konstatieren (H. P. 4975, 1794). Stärkere Veränderungen zeigte die *Cutis*. Den Hauptanteil an ihrem Aufbau hat das *vermehrte Bindegewebe*. Es erscheint gegenüber dem der normalen Cutis aus *unregelmäßig verflochtenen gröberen und feineren Bindegewebsbündeln*, ähnlich wie bei Keloiden geformt, die meist nicht

in diffuser Weise, sondern um die Haarbälge und Epitheleinsenkungen, hauptsächlich in den oberflächlichen Teilen der Cutis, angeordnet sind und sich von der umgebenden Cutis ziemlich scharf abgrenzen (H. P. 1647, 1662). In dem vermehrten und tumorartig verdichteten Bindegewebe finden sich oft *reichlich junge Bindegewebszellen.* Sie begleiten vielfach die im gewucherten Bindegewebe ziemlich zahlreich vorhandenen Capillaren. Deren Verlauf entspricht vielfach nicht mehr dem des horizontal ausgebreiteten subpapillären Gefäßnetzes, da eine große Zahl von Capillaren durch das Bindegewebe senkrecht zur Oberfläche streicht. Dieser Umstand spricht u. a. für die Entwicklungsvermehrung des Bindegewebes im subpapillären Gebiet der Cutis. Neben den Bindegewebszellen sind hie und da recht zahlreiche verzweigte *Chromatophoren* (H. P. 4975) und in einzelnen Präparaten auch Nester von z. T. reichlich pigmentierten *Naevuszellen* in den oberen Cutispartien zu finden. *Fehlen bzw. spärliches Vorhandensein* und mehr minder ausgesprochene *Veränderungen* in der Struktur *des elastischen Gewebes,* wie etwa gröbere Bündelung, konnten ebenso wie von *Winkler. Kothe, Carol, Reitmann, Eitner* u. a. z. T. auch in unseren Präparaten (H. P. 4980, 1662, 1794) nachgewiesen werden.

Diese gesamten anamnestischen klinischen und histologischen Erhebungen führen wohl, wie die Mehrheit der Beobachtungen in der Literatur, zu der Überzeugung, daß unter der ursprünglichen fälschlichen Bezeichnung „Adenoma sebaceum Pringle“ sich eine *kongenitale Bildungsanomalie* verschiedener Form, also ein *„Naevus im weiteren Sinne“* verbirgt. Der eingangs zitierte Stammbaum der Familie R. beweist den *dominanten Vererbungstypus* dieses Leidens. Für die Naevusnatur des Leidens wären ferner noch bei der Mehrheit der Patienten die mehr minder schweren Veränderungen am Gehirn (*tuberöse Sklerose*) anzuführen. Diese äußern sich bald in epipleptoiden Anfällen, bald in verschiedengradigen Intelligenzstörungen (Schwachsinn bis zur vollkommenen Idiotie).

Der Annahme des Leidens als kongenitale Bildungsanomalie steht aber auch nicht der *relativ späte Manifestationstermin* bei Fall 1 und 2 um die Zeit der Pubertät im Wege. Gerade durch die tiefgreifende Umwälzung in Organismus und Haut um die Pubertät kann eine kongenitale, bisher latente Anlage im Sinne *Cohnheims* ausgelöst werden, (*Jarisch*) oder eine kongenitale, graduell verschiedene Schwäche des Regenerationsapparates in einer derartigen Affektion sich geltend machen (*Reitmann*).

Schließlich sei nur noch über die *Stellung des „Naevus multiplex Pringle“ zum „Morbus Recklinghausen“* kurz berichtet. So haben u. a. *Riehl, Nobl, Hintz* auf die *auffallende Parallele* der Erkrankung mit abortiven Formen von *M. Recklinghausen* hingewiesen (Pigmentanomalien, fibröse Tumoren, Mißbildungen, Intelligenzstörungen, Heredität). Diese Annahmen bekräftigen noch die Untersuchungen von *Orzechowsky* und *Nowicki.* Diese identifizieren direkt die „tuberöse Hirnsklerose“, die dem „Naevus multiplex Pringle“ entwicklungsgeschichtlich koordiniert ist, mit dem „Morbus Recklinghausen“.

Die Auffassung einer gewissen Zusammengehörigkeit der genannten Krankheitsbilder hat aber auch ihre Gegner. In einer ausführlichen Abhandlung über dieses Thema hat *Carol* die Befunde beim „Naevus multiplex Pringle" und der „tuberösen Sklerose" mit jenen beim „Morbus Recklinghausen" verglichen. Die prinzipiellen *Unterschiede*, die ihn seine eigenen Untersuchungen sowie das Studium einschlägiger Beobachtungen von *Schuster*, *Darier*, *Vogt*, *Bourneville*, *Nieuwenhuyse* u. a. erkennen ließen, führten *Carol* zu folgendem Schluß: *Der Morbus Pringle und der Morbus Recklinghausen sind zwei wesentlich verschiedene Krankheiten*, bei denen Übergänge oder Kombinationen bis jetzt nicht einwandsfrei beobachtet worden sind. Mangels neuer gewichtiger Argumente für und gegen letztere Entscheidung muß es im Rahmen dieser Arbeit bei der *bloßen Gegenüberstellung* der Standpunkte bleiben, wobei wir aber bemerken möchten, daß wir zwar auf eine *allgemeine Ähnlichkeit des klinischen Bildes* hingewiesen haben, *ohne* die beiden Krankheiten als identisch erklären zu wollen.

Zusammenfassung.

An der Hand der D-Tafel einer kinderreichen Familie konnte die dominante Vererbung des Naevus multiplex Pringle („Adenoma sebaceum") durch 5 Generationen nachgewiesen werden. Diese Beobachtung, die beschriebenen klinischen Variationsformen sowie die divergierenden histologischen Befunde bei 4 Mitgliedern dieser Familie und 2 weiteren Patienten mit der gleichen Affektion bestätigen neuerlich die kongenitale Natur dieses naevusartigen Leidens.

Literatur.

Camplani, Ref. Zehntralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **10**, 170. 1923. — *Carol*, Acta dermato-venereol. **2**, Fasc. 1, 186. — *Darier-Jadassohn*, Grundriß der Dermatologie. Berlin 1923, Springer. — *Jadassohn*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 834. 1913 (daselbst weitere Literatur). — *Klauder*, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **10**, 52. 1923. — *Krystalowicz*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **45**. — *Minami*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **22**, Fasc. 8. 1922. — *Nobl*, Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **61**, 133. 1921. — *Randak*, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 503. 1922. — *Rulison*, Zentralbl. f. Dermatol. **7**. 841. 1923.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien.
Vorstand: Prof. Dr. *G. Riehl.*)

Über eine akute Gewerbedermatitis.

Von
Dr. Franz Erhart,
Hilfsarzt der Klinik.

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Den *Dermatitiden, hervorgerufen durch Manipulation mit verschiedenen Früchten* (orientalische Akajunüsse — *Fox*, Beobachtungen von *Legge*, *O'Donovan*, *Spitzer* u. a.) ähneln 7 Fälle, die im November vergangenen Jahres in Behandlung der Klinik *Riehl* standen. 2 Patienten, die das Krankheitsbild in besonders deutlicher Ausprägung zeigten, wurden damals von *Fuhs* in der W. Ges. d. Ärzte (Sitz v. 16. XI. 1923) demonstriert. Bei sämtlichen Kranken, die als Gelegenheitsarbeiter mit dem Sortieren verdorbener Prünellen betraut waren, stellte sich verschieden lange Zeit nach Aufnahme ihrer Tätigkeit eine akute Dermatitis ein, die hauptsächlich an den bei der Arbeit unbekleideten Körperstellen lokalisiert war. Wegen der Gleichförmigkeit der Anamnese und Erscheinungsformen an der Haut aller Fälle sei nur auf die Krankengeschichte der am stärksten befallenen Patienten etwas ausführlicher eingegangen.

S. J., 43jährige Gelegenheitsarbeiterin. Seit 5 Tagen mit dem Umpacken und Auslesen von großenteils in Lagerhäusern zersetzten und in Staub zerfallenen Prünellen beschäftigt. 2 Tage nach Beginn der Arbeit Entwicklung eines Ausschlages an Gesicht, Hals und Händen ohne nennenswerte Beschwerden. Früher niemals ähnliche Hauterkrankung.

Status praesens: Mittelgroße, kräftige Frau, vor allem in den mittleren Gesichtsteilen eine diffuse, helle, entzündliche Rötung und ödematöse Schwellung, in deren Bereich Bildung dicht gedrängter, stecknadelkopfgroßer Bläschen, ja selbst punktförmiges Nässen und Krustenbildung. Sie löst sich an den Randpartien in eine Anzahl kleiner, hellroter Knötchen auf, die in unregelmäßiger Dissemination auch am Hals, besonders dicht an den Seitenpartien, ferner am vorderen Brustausschnitt und an den Vorderarmen und Händen sich finden. Die Haut des ganzen übrigen Körpers erscheinungsfrei. Interner Befund o. B.

Die gleichen Hautpartien waren auch bei den anderen Fällen in ein wenig geringerem Grade und Ausdehnung befallen. Übereinstimmend lautet bei den sonst gesunden Leuten die Angabe über Entstehung der Affektion 1—2 Tage nach Aufnahme der erwähnten Beschäftigung. Die Entwicklung der Hautentzündung kurze Zeit nach Antritt der erwähnten Tätigkeit, das ausschließliche Befallenwerden der bei der Arbeit unbekleideten Hautpartien führte zur Diagnose einer akuten Gewerbedermatitis, hervorgerufen *durch die zersetzten Prünellen.*

Es sind dies in unserer Gegend ziemlich verbreitete Dessertfrüchte, die aus den in Dalmatien und Bosnien fast wild wachsenden Katharinenpflaumen hergestellt werden. Die frischen Früchte werden geschält, entkernt und sodann einige Stunden mit Schwefeldämpfen behandelt, teils um die goldbraune Farbe zu erhalten, teils zur Konservierung. Sodann werden die Früchte luftgetrocknet, in kleine Pappschachteln verpackt und in Kisten versandt. Die durch unzweckmäßige Lagerung und einen überlangen Transport in Fäulnis geratenen Prünellen stellten sich zum kleinen Teil als eine stark säuerlich riechende, mißfärbige Masse mit Hunderten von Milben dar. Beim größten Teile jedoch war der Fäulnisprozeß zum Stillstand gekommen und in den Schachteln fanden sich steinharte Klumpen von braunschwarzer Farbe, die von einem feinen, hellbraunen Staub überzogen waren, der massenhaft abgestorbene und noch lebende Milben und deren Exkrete enthielt.

Es wurde nun zunächst erwogen, ob wirklich *die zersetzten Früchte*, also der Inhalt der Schachteln und Kisten, nicht etwa die Emballage die Krankheitserscheinungen verursachten. Nach unseren Beobachtungen scheint die Schuld an der Entstehung der Dermatitis wohl hauptsächlich den *verdorbenen Früchten* zur Last zu fallen. Denn es gelangten ungefähr 1 Woche später noch zwei andere Arbeiterinnen mit der gleichen Affektion zur Beobachtung, die sie in einer Marmeladenfabrik bei der Weiterverwertung von zersetzten Prünellen der gleichen Ladung zu Marmelade erworben hatten. Zudem konnte versuchsweise durch zartes Einreiben der in Staub zerfallenen Prünellen und 24—48stündige Fixation an einer umschriebenen Stelle der Unterarme bei 6 Patienten der Klinik ein analoger, knötchenförmiger Hautausschlag wie an den Armen der angeführten Fälle erzeugt werden. Nach Entfernung des schädigenden Agens klangen die Erscheinungen binnen wenigen Tagen spontan ab. Eine Überempfindlichkeit gegen äußere Reize im allgemeinen sowie gegen den speziellen Reiz der pulverisierten Früchte im besonderen (Idiosynkrasie) dürfte kaum anzunehmen sein. Denn sowohl bei den Arbeitern als auch den zu den Versuchen herangezogenen Fällen der Klinik mit anderweitigen Dermatosen konnten weder anamnestisch in der Vorgeschichte eine Disposition für ekzematische Hauterscheinungen erhoben noch auch selbst darauf hindeutende klinische Symptome wahrgenommen werden. Eine in gleicher Weise wie früher vorgenommene Applikation zerkleinerter einwandfreier Prünellen und gewöhnlicher, getrockneter Pflaumen an umschriebenen Hautpartien bei einer Reihe von Ekzematikern und Individuen mit normaler Haut führten zu keinerlei pathologischen Veränderungen.

Es dürfte daher die reizende Ursache in erster Linie in den zersetzten und vertrockneten Früchten zu suchen sein. Die *chemische Untersuchung* des leider nur in geringer Menge zur Verfügung stehenden Früchtematerials veranlaßte uns nachzusehen, ob nicht vielleicht die nachweisbaren Schwefelaldehydsäuren (*Kofler*) und der mäßige Gehalt an schwefeliger Säure (1,5% im wässerigen Auszug, *Fernau*) bei der Hervorrufung der Dermatitis eine Rolle spielten. Je 4 Ekzematikern und klinischen Patienten mit zu Dermatitiden nicht oder wenig disponierter Haut wurden durch 1—2 Tage öfter gewechselte, mit 1,5% wässeriger schwefeliger Säure getränkte, ferner unverdorbene Prünellen und getrocknete Pflaumen in zitierter Weise appliziert, die zur Erzeugung von Schwefelaldehydsäuren mehrere Tage hindurch unter einem Glassturz Schwefeldämpfen ausgesetzt wurden. Da keinerlei nennenswerte Veränderungen an den so

behandelten Hautstellen auftraten, glauben wir den Einfluß der genannten Schwefelverbindungen auf das Zustandekommen der Hautentzündung ausschließen zu können.

Für das eigentliche reizende Agens konnte indes *kein* auch nur einigermaßen *sicherer Anhaltspunkt* gewonnen werden. Nach wie vor sind wir in dieser Hinsicht auf bloße Vermutungen angewiesen, ja selbst darüber, ob als Materia peccans ein direkter Bestandteil der zersetzten Prünellen oder nur die darin so zahlreich enthaltenen lebenden und toten Milben anzusehen sind. Für erstere Annahme ließe sich per analogiam *Legge* anführen, der als Ursache einer Dermatitis bei dem Verpacken getrockneter Feigen den Milchsaft annimmt, der ein giftiges Alkaloid, apfelsaures Calcium, und ein Proteinenzym enthält. Dadurch entsteht eine Proteolyse der Gewebe, die die Eingangspforte für die sekundäre Infektion abgibt. Für den zweiten Entstehungsmodus der akuten Dermatitis, vor allem beim Sortieren getrockneter, verstaubter Feigen (u. zw. durch Carpoglyphus passularum), treten u. a. *Rasch* und *O'Donovan* ein. Auch *Oppenheim*, der vor nicht langem in der W. derm. Ges. von Beobachtung der gleichen Gewebedermatitis bei Prünellenpackerinnen des städtischen Lagerhauses Mitteilung machte, schließt sich jener Auffassung an.

Literatur.

Fox, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 50. 1921 und **2**, 280. 1921. — *Fuhs*, Wien. klin. Wochenschr. 1923, S. 858. — *Legge*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 272. 1922. — *O'Donovan*, Dermatol. Wochenschr. **72**, 368. 1921. — *Oppenheim*, Wien. dermatol. Ges., Sitzg. vom 7. II. 1924. — *Spitzer*, Wien. dermatol. Ges., Sitzg. vom 7. II. 1924.

(Aus der Nervenabteilung [Vorstand: Obersanitätsrat a. o. Prof. *P. Ranschburg*] und Hautabteilung [Vorstand: Prof. *L. Török*] der Graf Albert Apponyi-Poliklinik und aus dem Hirnhistologischen Institut der königl. ung. Pázmány-Péter-Universität zu Budapest. — Direktor: o. ö. Prof. *K. Schaffer*.)

Die Beziehungen des Morbus Recklinghausen zum endokrinen System.

Beiträge zur Klinik und Histologie der Neurofibromatose.

I. Klinischer Teil: Dr. **L. Szondi** und Dr. **D. Kenedy**, Assistenten.
II. Histologischer Teil: Dr. **D. Miskolczy**, Assistent.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 3. Dezember 1924.*)

I. Klinischer Teil.

1. Die Beziehungen der Konstitution zur Tumoranlage im allgemeinen.

In der Fachliteratur, die sich mit der Frage der Beziehung von hormonaler konstitutioneller Anomalie zur Tumoranlage befaßt, ist neben dem Carcinom die Neurofibromatose vielleicht diejenige Krankheit, bei der in den letzten Jahren am häufigsten die Rolle und Bedeutung des endokrinen Apparates hervorgehoben und besprochen wurde.

Dies veranlaßt uns, 5 Fälle von *M. R.*, die wir an der Nerven- und Hautabteilung der Poliklinik beobachtet haben, mitzuteilen. Wir bezwecken, dadurch einerseits einen Beitrag zur häufigen Koinzidenz von Tumoranlage mit pathologischem Zustand des endokrinen Apparates zu liefern, wie auch die Rolle der endokrinen Anomalien beim M. R. bzw. ihre Wechselbeziehung zu besprechen; andererseits werden wir an Hand eines Falles Näheres über die Histologie und Histogenese der Neurofibromatose mitteilen.

2. Kasuistik.

Fall 1. N. J., 25 Jahre altes Dienstmädchen. Anamnese: Pat. ist das einzige Kind längst verstorbener Eltern. Sie ist etwas debil, daher ihre anamnestischen Angaben mangelhaft und unsicher. 1918 entstanden am ganzen Körper massenhaft „Sommersprossen". Im nächsten Jahre nahm sie 3—4 kleine Knötchen am Halse wahr, allmählich zeigten sich auch an anderen Stellen des Körpers ähnliche Geschwülste, so daß im Verlaufe eines weiteren halben Jahres ihr ganzer Körper mit kleineren und größeren Geschwülsten voll besät war. Einige Geschwülste wurden in der Provinz mit Lapisstift geätzt, an ihrer Stelle bildeten sich größere harte Knoten (Keloide).

a) *Hautstatus*: Typischer, ziemlich ausgedehnter M. Recklinghausen.

b) *Ergebnisse der Untersuchung der Konstitution.*

Morphologischer Zustand des endokrinen Apparates:

Schilddrüse ausgesprochen hypoplastisch. Der Isthmus tief im Jugulum, der rechte und linke Lappen kaum tastbar. Die Cornua superiora reichen nicht ganz bis zum unteren Rand des Arcus crycoideus. Die ganze Drüse fühlt sich bindegewebsartig an. Pulsation nicht fühlbar, Vascularisation normal. - Nach Fingerdruck keine nennenswerte Hyperämie. *Genitalien* normal. *Sella turcica* größer als normal. *Thymusschatten* nicht vorhanden. Perkussionsschall über dem Sternum normal. *Leber* normal. *Lymphsystem* normal.

Untersuchungsresultate derjenigen Lebenserscheinungen, auf welche das endokrine System eine katalisierende Wirkung ausübt: *Knorpelbildung* quantitativ träge. Mikrosomie (17 cm unter dem normalen). *Verknöcherungstempo* normal. Linksseitige Skoliose, osteomyelitische Narben am l. Unterschenkel. *Hypogenitale Körperproportionen.* Von Seite der *Haut* und ihrer Anhangsgebilde (außer den neurofibromatösen Erscheinungen): *Kopfhaar* blond, grobfädig, glänzend. Spärlich entwickelte Augenbrauen; sehr spärliche Axillarhaare. Die Haare des Schamhügels zeigen einen femininen Typus. *Nägel* normal. *Zähne*: Ausgesprochen symmetrische Schmelzdefekte. Über der l. Tibia nußgroßes Lipom. *Pubertät* stark retardiert. Erste Menstruation mit 20 Jahren. Seither Dysmenorrhöe. *Stoffwechsel*: Wasserhaushalt normal. Hyperglykämie 0,146%. Die Fettgewebsverteilung zeigt den Typus der Dystrophia adiposogenitalis.

Untersuchung des vegetativen Nervensystems: *Kardiovasculäre Symptome*: Bradykardie, vagotonischer kardiobulbärer Reflex (*Aschner*: — 16); vagotonischer *Erben*reflex (— 12). *Oculäre Symptome*: Enophthalmus. *Subdermale Symptome*: Hyperämische Dermographie. Pilomotorischer Reflex (*Pende*) negativ. Feuchte Hände. *Exkretorische* Erscheinungen normal. *Pharmakodynamische Reflexe*: *Löwy-Ehrmann* negativ. Die Adrenalinempfindlichkeit (nach der sog. *Totaladrenalinempfindlichkeitsprobe* [*Szondi*[1])] der Pat. ergab: Bei 0,02 mg Adrenalin intravenös = + 30 Hg/mm Blutdruckerhöhung; bei 0,01 mg Adrenalin intravenös = + 10 Hg/mm Blutdruckerhöhung; bei 0,001 mg Adrenalin intravenös = + 40 Hg/mm Blutdruckerhöhung. Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung = ± 5 Hg/mm Blutdruckerhöhung. Die negative Adrenalinempfindlichkeit der Pat. war also gesteigert, die positive vermindert. Das vegetative Nervensystem der Pat. zeigt daher die charakteristischen Symptome der Vagotonie.

Animales Nervensystem. Gesteigerte Patellarreflexe; die Cerebralnerven zeigen keine pathologische Veränderung, nur die r. Augenlidspalte ist etwas breiter. Rechter Facialis paretisch. Pupillen: Anisokorie. Die r. Pupille ist birnförmig, die linke auch etwas entrundet. Lichtreflex normal. Konsensueller Augenreflex normal. Conjunctivalreflex normal. Hautreflex normal. Im Bereiche der Hauttumoren keine Sensibilitätsstörung wahrzunehmen. Starke Hypotonie der Fingergelenke.

Intellekt. Gedächtnis: Umfang des Depositionsvermögens laut der *Ranschburg*schen sinngemäßen Wortpaarmethode zufriedenstellend. (Amplitudo Memor. immediatae: 84%.) Weit hinter dem Durchschnitt (80,8%) zurückbleibend war der Umfang des Retentionsvermögens für 24 Stunden (Amplitudo Mem. conservativae = 62%), dem Normalen entsprechend das Tempo der Reproduktion (Tempus Mem. immed. = 1,2 sec., Tempus Mem. conserv. = 1,8 sec.). Das Gedächtnis für logisch verbundene abstraktere Wortpaare nach *Kaufmann*, hauptsächlich das Behalten derselben, sehr mangelhaft. Der Abfall des Gedächtnis-

---

[1]) Dr. *L. Szondi*, Über Adrenalinempfindlichkeit Blutdrüsenkranker. (Ungarisch.) Gyógyászat 1924, S. 44—45.

umfanges innerhalb 24 Stunden war größer, als der größte Abfall des Schwächsten der normalen Kinder im Alter von 6—11 Jahren. *Die Lesefähigkeit* der Pat. sehr zufriedenstellend. Eine große Minderwertigkeit zeigte sich bei der *Rechenfähigkeit*, wobei kaum die Stufe der 2. Hilfsschulklasse erreicht wird (Substraktion laut der *Ranschburg*schen Methode im 20er Zahlkreis = 8,3%); außerdem zeigte sich in der *Konzentrationsfähigkeit* der Pat. eine schwere Störung. Im Gebiete des *Temperamentes* fanden wir neben erhöhter Hyperästhesie Neigung zur Cyclothymie. Pat. weint leicht, beruhigt sich aber auch schnell; sie ist leicht zu beleidigen.

Zusammenfassend können wir vom Falle folgendes sagen:

1. Klinisch-phänomenologisch zeigt die Pat. das vollentwickelte Bild des Morbus Recklinghausen.

2. Vom Standpunkte der Körperverfassung zeigt die Pat. das Bild des Habitus endokrinasthenicus[1]), dessen Kennzeichen in Hyposomie, Pubertas retardata, hypophysären Adipositát, Vagotonie, partiellen Debilität, psychischer Hyperästesie usw. vorzufinden waren, so daß auf Grund dieser Symptome die endokrine Formel der Pat. lautet: $\frac{\emptyset}{\text{T.—H.—G.—Pt.—A.—P.}}$.

[1]) Wir folgten bei der Untersuchung und Bewertung unserer Fälle den von *Szondi* in einer früheren Arbeit aufgestellten Grundprinzipien (*Szondi*, Schwachsinn und innere Sekretion. Abhandlungen aus den Grenzgebieten der inneren Sekretion, Heft 1. Budapest: R. Novak & Co 1923. Laut diesen können die endokrinen Kranken, entsprechend ihrer endokrinen Pathokonstitution in zwei von einander gut trennbare Typengruppen eingereiht werden, nämlich in den Typus des *Habitus endokrinasthenicus* und den des *Habitus endokrindysthenicus.*

1. Beim *Habitus endokrinasthenicus* ist die Funktion einer, mehrerer oder aller Drüsen herabgesetzt, die nicht betroffenen Drüsen funktionieren normal. Die endokrine Formel dieses Typus lautet daher: $\frac{\emptyset}{\text{T.—G.—H.—Pt.—A.—P.}}$, d. h. im Hyperfunktionsstadium (oberhalb der Doppellinie) befindet sich keine Drüse; im Hypofunktionsstadium die unter der Doppellinie sich befindenden Drüsen, wobei *T.* = Schilddrüse, *G.* = Genitaldrüsen, *H.* = Hypophyse, *Pt.* = Parathyreoidea, *A.* = Adrenalsystem, *P.* = Pankreas bedeutet. Diese können vereinzelt oder gruppenweise erkrankt sein, selten finden wir alle erkrankt. Den Habitus endokrinasthenicus sehen wir bei folgenden endokrinen Erkrankungen: Myxödem, thyreoplastische und hypophyseoprive Nanosomie, Morbus Addisoni, reine Tetanie, Kachexia hypophyseopriva usw.

2. Beim *Habitus endokrindysthenicus* hingegen befinden sich im endokrinen sowohl hyper- wie auch hypo- und normal funktionierende Drüsen. Die Unterabteilungen dieser Hauptgruppe sind a) der *Habitus endokrindysthenicus mikrosomaticus* und b) der *Habitus endokrindysthenicus makrosomaticus.* Der mikrosomatische Habitus ist durch die Hyperfunktion der Genitaldrüsen gekennzeichnet; die übrigen Drüsen funktionieren entweder normal oder schwach. Die endokrine Formel lautet: $\frac{\text{G}}{\text{verschiedene Drüsen}}$. Zu diesem Typus gehören die Fälle von: Hyperovarismus, Hyperorchismus, Hyperinterrenalismus, Chondrodystrophie. c) Beim makrosomatischen Typus befinden sich die Genitaldrüsen in Hypofunktion, die anderen Drüsen sind entweder alle oder gruppenweise nur einige hyperfunktionierend. Die endokrine Formel lautet daher: $\frac{\text{G}}{\text{verschiedene Drüsen}}$. Hierher gehören die Akromegalie, der Basedow, der Hypersurrenalismus usw.

3. Die biochemische Untersuchung des Blutserums war nach dem Abderhaldenschen Abwehrfermentverfahren — den klinischen Symptomen entsprechend — positiv bei Hirnrinde (Debilität), Hypophyse (Nanosomie und Dystrophia adiposo-genitalis) Adrenalsystem (Vagotomie) und Leber (?).

Die übrigen Fälle wurden ebenso untersucht wie Fall 1, wir teilen aber die einzelnen Krankengeschichten nur in kurzen Auszügen mit.

Fall 2. H. P., 34 Jahre alte Köchin. Familienanamnese bezüglich M. R. negativ (Vater, Mutter, 10 Geschwister gestorben, 4 leben und sind gesund). Persönliche Anamnese: Keine besonderen Kinderkrankheiten. Erste Menstruation mit 15 Jahren. Mit 20 Jahren Partus. Die Hautkrankheit begann mit dem 20. Lebensjahr. Die ersten Erscheinungen zeigten sich am Bauche. In den folgenden Jahren breitete sich die Krankheit fast auf den ganzen Körper aus. Pat. beobachtete auch, daß einige Geschwülstchen abtrocknen und ohne Hinterlassung von Spuren abfallen.

Hautstatus: Typischer Morbus Recklinghausen, wie Fall 1, nur in etwas geringerem Maße entwickelt.

Konstitutionsprüfung: Kleine aplastische Schilddrüse. Genitalien normal. Radiologisch: Tiefe Sella turcica mit dicken Knochenwänden; kein Thymusschatten. Lymphsystem, Leber normal. Nanosomie; normale Verknöcherung; radiologisch nachweisbarer Hiatus sacralis apertus und ein haselnußgroßer, in die Weichteile eindringender Schatten unter der r. Crista iliaca (Osteom?). Normale Körperproportionen. Normale Pubertät. Schwere Vagotonie. Animales Nervensystem normal. Intellekt: Schwach entwickelte Rechenfähigkeit (Schwäche des Konzentrationsvermögens der Aufmerksamkeit.) Temperament: Hyperästhesie und Apathie. Endokrinologische Formel: $\frac{\theta}{\text{T.—A.}}$.

Fall 3. S. J., 55 Jahre alter, an Glaukom leidender Landarbeiter. Leidet schon seit früher Jugend an der Hautkrankheit. Familiäre Anamnese negativ. *Hautstatus*: Voll entwickeltes Bild des Morbus Recklinghausen. Gesicht und Extremitäten auch hier frei. Große Tumoren in geringer Zahl vorhanden (4—5). Mehrere Naevi seborrhoici am Rücken. *Konstitutionsprüfung*: Dem Alter nicht entsprechende Involution der Schilddrüse. Etwas flache Sella turcica, kein Thymusschatten. Lymphcystem, Leber normal. Normosomie, stark angedeutete Lordose der dorsalen Wirbelsäule. Sexus, Pubertät normal. Im Wasserhaushalt: mäßige Wasserretention (*Vollhard*). Blutzucker normal. Endokrine Diagnose: Asthenia endokrinosa thyreohypoplastica.

Fall 4. Bezüglich ihrer Hautkrankheit gibt sie an, daß dieselbe vor 6 Jahren begann. Zuerst entstanden die Pigmentflecke und kurz daran anschließend die Knötchen. *Hautstatus*: Typischer Recklinghausen, wie in den übrigen Fällen. Im Gesicht ein größerer und ein kleinerer Naevus pilosus. *Konstitutionsprüfung*: Stark hypoplastische Schilddrüse. Radiologisch normale Sella turcica. Kein Thymusschatten. Schwach entwickelte Brustdrüsen. Die Schamhaare zeigen einen virilen Typus, das Fettgewebe des Mons veneris ist kaum entwickelt. Uterus auffallend klein. Ovarien nicht tastbar. Beckendurchmesser: 21, 25, 17 (männlicher Typus). Hyposomie. Normale Verknöcherung. Virile Körperproportionen. Wasserhaushalt, Blutzucker normal. In der Pubertät und im sexuellen Leben keine Störung. Konstitutionsdiagnose: Asthenia endokrinosa thyreogenitalis.

Fall 5. K. S., 17 Jahre alter Mittelschüler. Die Hautkrankheit besteht seit dem 10. Lebensjahr. Familiäre Anamnese negativ. *Hautstatus*: Der Fall weicht von den übrigen Fällen durch die geringe Zahl der Hauttumoren ab. Hauptsächlich kleine resistente Tumoren sind kaum vorhanden, nur einige auf dem

Rücken; die meisten sind gestielt. Die Pigmentanomalien zeigen die gewohnte Form und Ausbreitung. *Konstitutionsprüfung*: Kleine, hypoplastische Schilddrüse. Normale Sella turcica, kein Thymusschatten. Im Gesicht kein Bartanflug. Die axillaren Haare fehlen gänzlich; am Mons pubis sehr spärliche gut entwickelte Haare. Hyposomie. Normale Verknöcherung. Eunuchoide Körperproportionen. Retardierte Pubertät, fast vollständiges Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale. Hyperglykämie. Vagotonie. Hypersensibilität. Depressionen. Normaler Intellekt. Konstitutionsdiagnose: Habitus endokrinasthenicus thyreogenitopankreaticus.

3. *Die Deutung der klinischen Fälle.*

In unseren sämtlichen Fällen konnte ein Zusammentreffen von Morbus Recklinghausen mit endokrinen Anomalien nachgewiesen werden.

Mit dem Zusammenhange der Neurofibromatose und Hormonkonstitution haben sich bereits viele Autoren befaßt. So fanden nebst Neurofibromatose bei den einzelnen Fällen:

a) *Nebennierenschwäche*: *Chauffard*, *Roederer* und *Saalmann*. *Chauffard* beschrieb einen Fall von Neurofibromatose mit geistiger Minderwertigkeit und Nebenniereninsuffizienz; *Roederer* sah eine familiäre Neurofibromatose mit Nebennierenschwäche; bei *Saalmann* handelt es sich um eine Neurofibromatose mit einem Hypernephrom.

b) *Akromegalie*: *Barber*, *Escher*, *Ormond*, *Castra* und *Pulay*.

c) *Insuffizienz der Pars intermedia der Hypophyse*: *Barber*, *Shaw*, *Wolfsohn*, *Markuse*, *Lier*, *Arning*, *Bohn* und *Ehrmann*.

d) *Epiphysentumor*: *Makam*, *Kreibich*.

e) *Polyglanduläre Anomalien*: *Krüger*, *Roederer*, *Lewin*, *Rosenthal*, und zwar bei *Krüger* thyreo-genitaler, bei *Roederer* thyreo-hyophyseo-adrenaler, bei *Lewin* (Sektionsbefund) thyreo-genito-adrenalo-epiphysärer, bei *Rosenthal* thyreo-genitaler Typus. *Lewin* sah sogar eine Besserung seines Falles nach entsprechender Opotherapie.

Die von uns beschriebenen Fälle und die Fälle der Literatur zeigen also deutlich das häufige klinische Zusammentreffen der Neurofibromatose und der Anomalien des endokrinen Apparates. Diese Tatsache erfordert es, daß wir uns mit der Frage befassen, in welcher kausalen Beziehung die Anomalien des endokrinen Apparates zum Morbus Recklinghausen stehen.

Hierbei drängt sich die Frage auf: a) Entspricht der Neurofibromatose eine spezielle endokrine Formel? b) Können die Anomalien des endokrinen Apparates für die Entstehung der Neurofibromatose verantwortlich gemacht werden?

3a) *Entspricht der Neurofibromatose eine spezielle hormonale Formel?*

Wenn wir sowohl unsere Fälle, wie die Fälle der Literatur auf Grund der hormonalen Pathotypologie betrachten, so können wir folgendes sagen:

1. In unseren 5 Fällen fanden wir 4 mal einen ausgesprochenen Habitus endocrinasthenicus, der 5. Fall zeigte außer einer frühzeitigen

Involution der Schilddrüse keine besondere hormonale Anomalien. In den 4 Fällen war die Schilddrüse, die Geschlechtsdrüse, die Hypophyse, das Adrenalsystem, der Pankreas, die Parathyreoidea vereinzelt oder gruppenweise hypofunktionierend, wobei die übrigen Drüsen normal arbeiteten. Fast voll entwickelt war der Habitus endocrinasthenicus in zwei Fällen, und ebenfalls in zwei Fällen war die Endokrinasthenie nur partiell. Den Typus endocrinodysthenicus zeigte kein Patient.

2. Die auch hinsichtlich der hormonalen Konstitutionsmerkmale beobachteten Fälle der Literatur zeigen aber, daß bei M. R. — wenn auch bloß selten — auch der Habitus endocrindysthenicus vorkommen kann, und zwar hauptsächlich in Form einer Akromegalie (*Barber, Escher, Ormond, Castra, Pulay*). (Letzterer Typus scheint jedoch seltener vorzukommen.)

Wir sehen daher, daß der Neurofibromatose keine spezielle endokrine Formel, weder im weiteren, noch im engeren Sinne, entspricht.

Die weitere Frage, ob bei M. R. auch ein vollständig normales endokrines System vorkommt, kann — da das Krankenmaterial der Literatur diesbezüglich keinen Aufschluß gibt — derzeit nicht beantwortet werden.

3b) *Können die Anomalien des endokrinen Apparates für die Entstehung der Neurofibromatose verantwortlich gemacht werden?*

Bei der Besprechung dieser Frage können 3 Möglichkeiten der Beziehungen des M. R. zum endokrinen Apparate in Betracht gezogen werden:

1. Die Neurofibromatose und der pathologische Zustand des endokrinen Apparates stehen in gar keiner Beziehung zueinander. Ihr Zusammentreffen beruht nur auf *Zufall.*

2. Die Neurofibromatose und die pathologische Funktion des endokrinen Apparates stehen in *wechselseitiger kausalgenetischer Beziehung* zueinander, d. h., daß entweder die Neurofibromatose als Folge der Erkrankung des endokrinen Systems angesehen werden muß, oder aber daß der pathologische Zustand des endokrinen Apparates durch die Neurifibromatose verursacht wird.

3. Die dritte Möglichkeit ist die des *zwangsmäßigen Zusammentreffens,* d. h. die Neurofibromatose ist zwar unabhängig von der Dysfunktion des endokrinen Systems, beide sind aber die Folgeerscheinungen einer weiteren gemeinsamen Ursache, daher ihr zwangmäßiges Zusammentreffen.

Ad 1. Die Möglichkeit des zufälligen Zusammentreffens kann — da in den bisher auch konstitutionell untersuchten Fällen von M. R. keine Normosthenie, hingegen das auffallend häufige Zusammentreffen mit endokriner Erkrankung beobachtet wurde — mit Wahrscheinlichkeit ausgeschieden werden.

Ad 2a. Wäre die Neurofibromatose nur die Folgeerscheinung der endokrinen Erkrankung, so sollte der Neurofibromatose eine spezielle endokrine Formel entsprechen, was — wie wir oben gesehen haben — nicht zutrifft. Andererseits müßte dann auch jedes Individuum, das mit einer ähnlichen endokrinen Störung — wie solche wir und andere bei Neurofibromatose gefunden haben — behaftet sind, gleichzeitig an Neurofibromatose leiden, was ja nicht der Fall ist. Solche Störungen des endokrinen Apparates ohne Neurofibromatose hat man allzu oft Gelegenheit zu sehen.

Ad 2b. Daß neurofibromatöse Tumoren durch Druckatrophie in einzelnen Drüsen zu Ausfallerscheinungen führen können, ist als Tatsache zu betrachten. Daß aber sämtliche endokrine Störungen nur diesem Umstande zuzuschreiben wären, ist unwahrscheinlich. Der Nachweis solcher Tumoren ist nur selten geschehen, obzwar in Fällen schwerer Hypofunktion und Ausfallserscheinungen ein solcher auch schon klinisch erbracht hätte werden können. Gegen die Annahme der Druckatrophie spricht auch der Umstand, daß bei Neurofibromatose nicht nur Ausfallerscheinungen (Hypofunktion, Asthenie), sondern auch Hyperfunktion (Dysthenie der endokrinen Drüsen) vorkommt.

Ad 3. Wir glauben daher, daß — mit Ausnahme der Fälle, wo eine Druckatrophie nachzuweisen ist — das häufige Zusammentreffen der endokrinen Störungen mit M. R. ein zwangsmäßiges ist. Die Ursache der endokrinen Störungen wie der Neurofibromatose wäre sonach eine Schädigung des Keimplasmas (*Meirowsky*).

II. Histologischer Teil: Zur Histologie und Histogenese des M. R.

Es erübrigt sich, im Rahmen dieses kasuistischen Beitrages uns in die Anführung und Aufzählung der historischen Daten und in die Entwicklung des Krankheitsbegriffes des M. R. näher einzulassen. Die Arbeiten von *Recklinghausen*, *Verocay*, *Herxheimer* und *Bielschowsky* — um nur die wichtigsten zu erwähnen — bezeichnen die einzelnen Stufen der Kenntnis dieser Erkrankung. Es soll uns zunächst nur die Feststellung genügen, daß die Neurofibromatosis multiplex, deren kardinale klinische Symptome in den Tumoren und abnormen Pigmentierungen bestehen, eine Erkrankung des ektodermalen Systems ist, deren Kennzeichen in den blastomatösen Zellanhäufungen im peripheren, wie im zentralen Nervensystem bestehen. *Verocays* und *Bielschowskys* Verdienst ist es, einerseits die entwicklungsgeschichtliche Gleichwertigkeit der peripheren und zentralen Tumoren, und zwar den gemeinsamen, gliösen Ursprung dieser Zellanhäufungen erkannt (*Verocay*), sowie die histologische Zusammengehörigkeit der *Recklinghausenschen Neurofibromatose* und der *Bourneville*schen *Sclerosis tuberosa* (*Bielschowsky*) aufgedeckt zu haben.

Die emsige Arbeit der genannten Forscher brachte es zuwege, daß wir heute die Neurofibromatose als eine Krankheit auffassen, bei welcher die multiplen Tumoren durch die blastomatöse Proliferation des „peripheren Gliagewebes“ der Schwannschen Zellen hervorgebracht werden.

Mit der Anerkennung dieser letzteren Tatsache gehört sie somit in die Reihe der Erkrankungen ektodermalen Ursprungs, und schlägt zugleich die Brücke zwischen den verschiedenartigen krankhaften Veränderungen des Zentralnervensystems, welche von demselben Keimblatte herstammen, und der Haut.

Zur histologischen Untersuchung dienten uns 3 in vivo excidierte Hauttumoren vom Falle 1. Es waren dies 2 ungefähr erbsengroße, die Hautoberfläche hernienartig vorwölbende Tumoren und eine kleinere, hanfkorngroße Geschwulst, welche im Unterhautgewebe saß.

Die Hämatoxylin-van Gieson-Färbung bot das schon mehrfach beschriebene und wiedergegebene Bild. In neuester Zeit gab *Ehrmann* — gestützt auf eine zweckmäßige Modifikation der van Gieson-Färbung — eine sehr eingehende und exakte Schilderung des feinen blaßroten Reticulums, welches sich vom umliegenden leuchtend roten kollagenen Gewebe deutlich abhebt. In diesem feinen Faserfilz finden sich in beschränkter Zahl Zellen, welche aus einem meist runden chromatinreichen Kern und einem homogenen, blaßviolett gefärbten, runden oder ovalen Zelleib bestehen. Es finden sich Exemplare, deren Zellplasma ausgezackt erscheint, wobei manchmal im Plasma selbst runde, lichte Stellen zu sehen sind, welche an Vakuolen erinnern. Bei Färbung mit Toluidinblau springen diese Zellen durch die intensiv blaue körnige Färbung ihres Zellkörpers in die Augen; man könnte sie den öfters beschriebenen Mastzellen gleichsetzen. Hier und da, besonders in der Umgebung von Nervenquerschnitten, können wir auch die Gestalt der die retikulierte Gesamtstruktur liefernden Zellindividuen genauer betrachten und an solchen Stellen sehen wir, daß die Zellen im van Gieson-Bild sehr feine blaßrosa gefärbte Fortsätze besitzen, wodurch der Zellkörper sternförmig aussieht.

Schon bei dieser nicht elektiven Methode erblickt man, innerhalb der scheinbar ganz ungeordneten Kernhaufen der Geschwulstzellen, in Reihen angeordnete Zellzüge, welche, wie wir später sehen werden, den im Tumor verlaufenden Nervenbündeln entsprechen. Es sind Stellen zu finden, wo diese aus 3—5 Fasern bestehenden schmalen Bündelchen durch die eingereihten Kerne fächerförmig aneinander gedrängt werden. Diese sich zwischen die Markfasern einschiebenden Kerne sind sehr oft von unregelmäßiger, nicht selten von hantelförmig in der Mitte sich verjüngender Gestalt, wodurch der Verdacht, daß diese Kernansammlung durch amitotische Teilung zustande kam, sehr wahrscheinlich gemacht wird. Wenn man die längsgetroffenen Nerven genauer betrachtet — schon mit der Eisenhämatoxilinfärbung kann man eine schwache Mitfärbung der Markscheiden erzielen —, fällt es sofort auf, daß diese von ungleichem Kaliber und stellenweise aufgebläht sind. Besonders aber bei Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer* sieht man an den Markscheiden der Nervenbündel, welche in der Mitte der Tumormasse aufgefunden werden, die unverkennbaren Zeichen eines krankhaften Prozesses. Sie sind nämlich in ihrem Verlauf unregelmäßig geschwollen, blaßblau gefärbt, wobei aber betont werden muß, daß wir einen hochgradigen Markzerfall, welcher sich in Fragmentation und fettiger Degeneration kundgeben würde, nicht vorfanden.

Um über die eigentliche Natur der Zellen, welche die Geschwulst ausmachen, genauere Aufschlüsse zu bekommen, haben wir auch die *Mallory*sche Anilinblau-

Fuchsin-Orange-Färbung, sowie *Weigerts* Elasticafärbung angewandt. Elastische Fasern wurden aber nur am Rande des kleineren hanfkorngroßen Tumors gefunden. Mit *Mallorys* Methode konnten wir das feine Reticulum sehr distinkt darstellen; hier bestand der Unterschied darin, daß während der Tumor von sehr feinen blaßblauen Fäserchen vollständig durchzogen wird, das umgebende Gewebe grobe, tiefblaue kollagene Balken aufwies. Der Tumor besteht also aus einem locker gefügten, blaßblau tingierten, sich verfilzenden Fasergerüst.

Die größte Aufmerksamkeit haben wir aber dem Studium der histologischen Bilder geschenkt, welche wir durch Silberimprägnierung nach *Bielschowsky* gewannen. Bei der serienweisen Aufarbeitung des einen, hernienartigen, erbsengroßen Tumors konnten wir sowohl seine Gestalt und Lagerung, als auch — was am



Abb. 1. Die mehrfach sich umbiegenden zarten Achsenzylinder zeigen in ihrem Verlauf wellige Schlängelungen und retikulierte Anschwellungen. Bei *S* ist der Kern einer Schwannschen Zelle zu sehen, der sich einer spindelförmigen Anschwellung des Axons anschmiegt. Bielschowskys Silberimprägnation am Gefrierschnitt. Entfärbung des fasrigen Grundgewebes mit verdünnter Essigsäure.

wichtigsten ist — das Verhalten der Achsenzylinder sehr gut verfolgen. Zur allgemeinen Orientierung lieferten uns sehr lehrreiche Beispiele die 12—15 μ dicken Gefrierschnitte, welche vor der Reduktion kurze Zeit inmit Essigsäure angesäuertem Bad verweilten, wobei Kerne und faserige Elemente vollkommen entfärbt werden. In diesen Schnitten sehen wir, daß die dünnen Achsenzylinder, welche sich in der Tumormasse auffinden lassen, in ihrem Verlaufe verschiedenartige Schlängelungen, Knickungen, schlingenförmige Umbiegungen erfahren (Abb. 1). Die Achsenzylinder selbst weisen die Zeichen pathologischer Veränderungen auf: sie sind nämlich an umschriebenen Stellen gedunsen, wobei diese Blähungen mit einer lichtbrechenden, schlecht oder gar nicht imprägnierbaren Masse ausgefüllt erscheinen. Durch diese Aufblähung werden die einzelnen Fibrillen des Axons auseinandergedrängt, und so entsteht die retikulierte Struktur mancher solcher Anschwellungen (siehe Abb. 1). Daß diese Bildungen alle die Anzeichen eines im Gange befindlichen Achsenzylinderverfalls sind, beweist der Befund, den wir an einem mittelstarken Axon erheben konnten. Hier zeigte die kräftig imprägnierte Nervenfaser an einer Stelle eine kugelförmige Anschwellung, welche mit einer homogenen Masse angefüllt war. Nach dieser Knotenbildung setzt sich zwar das Axon fort, sein Kaliber ist aber verschmälert und verliert allmählich seine Imprägnierbarkeit. Es sind also lauter Befunde, welche auf einen langsam fortschreitenden Verfall der nervösen Leitung unzweideutig hinweisen.

Diesen *regressiven* Veränderungen stehen solche *progressiver* Natur in Gestalt von Regenerationsphänomenen der Nervenfasern gegenüber. Bei Durchsicht unserer Serienschnitte fanden wir nämlich eine Reihe von Seitenastbildungen und Aufgabelungen. So ist z. B. auf der Abb. 2 eine typische Bifurkation mit der sehr bezeichnenden dreieckigen, schwimmhautartigen Axoplasmaanhäufung abgebildet. Nun sind aber diese neugebildeten Sprossungen des beschädigten Axons auch nicht mehr lebensfähig, sie fallen selbst einem krankhaften Prozesse anheim, wie dies die spindelförmige Anschwellung an dem mit × bezeichneten, durch den Spaltungsvorgang entstandenen Ast der nebenstehenden Abbildung am klarsten beweist. Es könnte gegen die Auffassung dieser Sprossungen als Ergebnisse eines Regenerationsvorganges eingewendet werden, daß diese Formationen normal vorhandene Aufgabelungen sowie Seitenastbildungen solcher Nerven wären, welche ihren Weg zufällig durchs Tumorgewebe nahmen. Dagegen spricht aber vor allem der wichtige Befund, daß diese jungen Nervenfäden einen völlig geschlängelten Verlauf zeigen, wobei die Verästelungen gegen die verschiedensten Richtungen des Raumes gerichtet sind; so sind z. B. Bifurkationen aufzufinden, deren gabelförmige Auffaserung sogar gegen das Unterhautgewebe schaut.

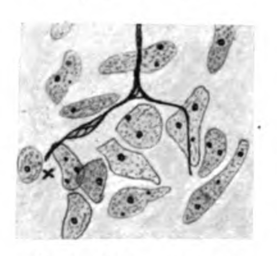


Abb. 2. Schwimmhautartiges plasmatisches Dreieck in der Verzweigungsstelle der Nervenfaser. Am neuen Ast (×) Zeichen der Degeneration, sich in der spindelförmigen Anschwellung kundgebend.

Neben diesen Formveränderungen des Achsenzylinders hat uns die Frage der *Beziehungen zwischen den Nervenfasern und Tumorzellen* besonders beschäftigt, da wir davon wichtige Daten zur genaueren genetischen Definition dieser Zellen zu gewinnen hofften. Die Abb. 3 und 4 sind in dieser Hinsicht besonders lehrreich. So sieht man bei Abb. 3 eine markhaltige Nervenfaser im Querschnitt, um die sich eine Anzahl länglich gekrümmter Kerne zwiebelschalenartig gruppiert, wobei die an der Peripherie liegenden Kerne des konzentrisch geschichteten Zellhaufens schon lockerer gefügt sind. Suchen wir eine entsprechende Stelle am längsverlaufenden Nerven auf, so bekommen wir ein noch interessanteres Bild zu Gesicht. Diese Fasern werden nämlich von Kernen begleitet, welche in überwiegender Zahl quer auf die Nervenfasern zu liegen kamen, wodurch die schon bei älteren Verfassern erwähnte palissadenförmige Anordnung der Zellen entsteht. Diese Kernpalissaden beherrschen derart das Bild unserer Serienschnitte, daß sie schon bei schwacher Vergrößerung als auffallende Kernstränge sichtbar sind, wobei aber erst stärkere Vergrößerungen das Vorhandensein der Achsenzylinders aufdecken. Die Abb. 4 scheint mir des-

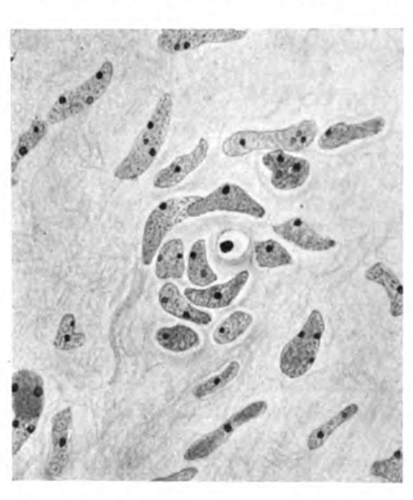
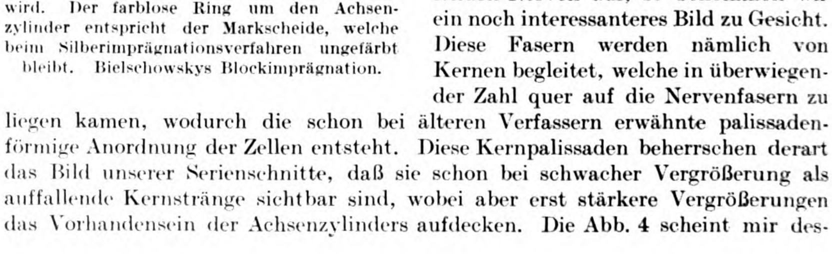


Abb. 3. Im Mittelpunkt der Abbildung ist der Querschnitt eines Achsenzylinders zu sehen, welcher von länglichen, halbmondförmig gebogenen Kernen zwiebelschalenartig umzingelt wird. Der farblose Ring um den Achsenzylinder entspricht der Markscheide, welche beim Silberimprägnationsverfahren ungefärbt bleibt. Bielschowskys Blockimprägnation.



wegen sehr lehrreich zu sein, weil das Axon durch die schiefe Schnittführung zwar abgeschnitten wurde, der umgebende breitere Kernring hingegen noch durch das ganze Gesichtsfeld weiter verfolgbar war. Diese Anordnung weist auf die sehr engen Beziehungen der beiden Elemente hin, wofür auch noch der Befund von allem Anscheine nach markhaltigen quergeschnittenen Achsenzylindern, von einem halbmondförmig gekrümmten Schwannschen Kerne beinahe *völlig ringförmig umschlossen, sprach.* Nach allen diesen Befunden besteht kein Zweifel mehr darüber, daß wenigstens diese die alten oder neugebildeten Axone in gedrängten Reihen begleitenden unregelmäßig geformten Kerne proliferierten Schwannschen Elementen entsprechen. Somit müssen wir in diesem höchst bezeichnenden Verhalten der geschilderten Kerne ein wichtiges Argument bezüglich ihrer Abstammung sehen. Für die ektodermale Herkunft dieser Tumorzellen spricht noch ein weiteres Argument, welches mir bei der Rekonstruktion der Lage und Ausbreitung des serienweise aufgearbeiteten Tumors auffiel. Die Geschwulst nämlich, welche im Zusammenhang mit dem bedeckenden Hautstück untersucht wurde, war keineswegs abgerundet, sondern schob einige zapfenförmige Fortsätze in die Lücken des Stratum papillare sowie des Unterhautgewebes vor. In diesen Fortsätzen waren längsgetroffene oder quergeschnittene Nervenfasern regelmäßig aufzufinden zum Beweise dessen, daß die Propagation der Geschwulst längs der Nervenbahnen geschieht, wenn man nicht das sehr unwahrscheinliche Gegenteil, wonach die primär entstandenen Zellzapfen in die sich neubildenden Nervenfasern sekundär hineinrückten, annehmen will, was schon aus dem Grunde nicht wahrscheinlich ist, weil viele dieser Fasern feine Markscheiden zu besitzen scheinen.

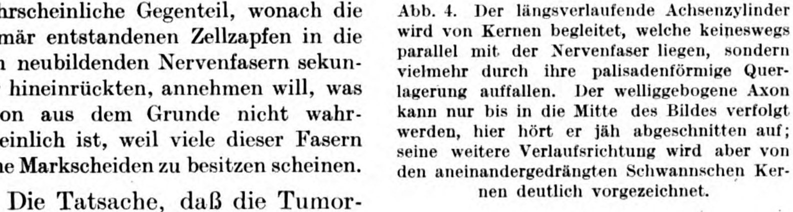


Abb. 4. Der längsverlaufende Achsenzylinder wird von Kernen begleitet, welche keineswegs parallel mit der Nervenfaser liegen, sondern vielmehr durch ihre palisadenförmige Querlagerung auffallen. Der welliggebogene Axon kann nur bis in die Mitte des Bildes verfolgt werden, hier hört er jäh abgeschnitten auf; seine weitere Verlaufsrichtung wird aber von den aneinandergedrängten Schwannschen Kernen deutlich vorgezeichnet.

Die Tatsache, daß die Tumorzellen bei der Neurofibromatose ihren Ursprung von den Schwannschen Zellen nehmen und somit Abkömmlinge der Elemente des äußeren Keimblattes sind, wurde seit der grundlegenden Arbeit *Verocays* hinlänglich besprochen und ziemlich allgemein angenommen, obwohl es auch seither nicht an Meinungen fehlte, welche für die mesodermale Abstammung der Tumorzellen triftige

Gründe anführten. Vor allem galt es zu bedenken, warum diese meist gutartigen Geschwülste in nicht zu seltenen Fällen eine bösartige Natur annehmen, indem sie Grundlage und Ausgangspunkt für sarcomatöse Geschwulstbildungen liefern.

Über die Natur und Genese der Tumoren liefert uns das Studium der palissadenförmig bzw. zwiebelschalenartig angeordneten Zellkerne wichtige Aufschlüsse. Sie verdienen eine genauere Betrachtung sowohl *in bezug auf das Verhalten der Nervenfasern, als auch betreffs der Histogenese der Tumoren.*

Wie erwähnt, erinnert eine Reihe von Erscheinungen, welche an den Nervenfasern im Tumorgewebe zu beobachten sind, an Bilder, die wir bei der Regeneration durchschnittener Nerven zu sehen gewöhnt sind. *Hier wie dort sind Nervenschößlinge zu sehen*, welche, durch eine kollaterale Sprossung entstanden, sich mit Hilfe weiterer Ramifikation bzw. Bifurkation vervielfachen. Nun fiel uns aber eine Gegensätzlichkeit auf, welche besonders wichtig zu sein scheint. Bei der Nervenregeneration dringen die neugebildeten zarten Fäserchen in ein saftreiches „embryonales" Gewebe vor, welches mit großen aufgeblähten Schwannschen Kernen unregelmäßig besät ist. Bei diesem Zustand bleibt es nicht dauernd, da im weiteren Verlaufe die Kerne dieses ungeordneten Zellhaufens eine Differenzierung erfahren; sie platten sich spindelförmig ab und schmiegen sich unter dem Einflusse des vorwachsenden Achsenzylinders, ihrer Länge nach an Nervenfasern engstens an, wodurch jene charakteristischen Zellketten entstehen[1]). Dieses sehr bezeichnende Verhalten finden wir in den Tumorschnitten keineswegs wieder. Die feineren Fasern liegen zwar auch hier frei im kernreichen Gewebe, wir konnten aber nicht die geringste Neigung zu einer kettenweisen Anordnung entlang den neugebildeten Sprossen feststellen, da das vereinzelte Vorkommen einer solchen Lagerung des Kernes, wie es auch unsere Abb. 1 bei „*S*" zeigt, nur als Zufälligkeit betrachtet werden kann. Wohl sahen wir aber eine gewisse Gruppierung um die älteren und zum Teil markhaltigen Nervenfasern, was aber etwas durchaus anderes bedeutet, wie wir gleich darlegen werden.

Die geschwulstmäßig proliferierenden Schwannschen Elemente haben nämlich ihre wichtigste Eigenschaft, die sie zu ihrer höchsten spezifischen Funktion befähigt, verloren. Es ging ihnen die *Korrelationsfähigkeit* ab, kraft deren sie unter dem Einflusse der zentrifugal vorsprossenden Nervenfasern in Längsreihen geordnet das Anlegen der Markscheiden um die neue Leitung beginnen. Es besteht ja auch gar keine Notwendigkeit, weshalb sich diese pathologische Neubildung „neurotisieren" sollte, wodurch am Ende diese unzweifelhaft pathologisch ver-

[1]) Siehe *D. Miskolczy*, Contributions á l'histopathologie de la régénérescence du neurone. Cajal: Travaux du Lab. de Recherches biol. Madrid 1924, Heft 1/2.

änderte Stelle im Laufe der Veränderung mehr Nervenfasern erhielte als normal. Denn:

1. Eine Überschußproduktion von Nervenfasern kann aus dem einfachen Grunde nicht zustande kommen, weil die neugebildeten Fäserchen einer allmählichen Degeneration anheimfallen, weil es ihnen, um *Bielschowskys* Ausdruck zu gebrauchen, an „adäquatem Scheidenmaterial", am allein zusprechenden, erhaltenden Nährboden mangelt, d. h. am normalen Protoplasma der Schwannschen Zelle.

2. Das Entstehen der schon mehrmals erwähnten palissadenförmigen Anordnung der Kerne um die Nervenfasern kann ganz einfach dadurch erklärt werden, daß die Schwannschen Zellen an gewissen Stellen der Nervenstrecke, kraft der inhärenten pathologischen Teilungstendenz sich zwar im langsamsten Tempo, aber doch vermehren und so kommt ein Tumor zustande, welcher mit den Nervenbündeln innig zusammenhängt. Da aber die Proliferation der Kerne weiter fortdauert und der Tumor von diesen Fokus heraus immerwährend neuen Zuzug von Zellen erhält, liegt es auf der Hand, daß diese Zellen sich in mehr und mehr gedrängten, konzentrischen Ringen anlegen müssen, wodurch nun eben diese „*Altersringe*" um den zentralen Nervenfaden entstehen. Wenn wir uns vor Augen halten, daß bei dieser inneren „fokalen" Raumbeengung die sparsamste Lagerung für die länglichen Kerne die konzentrische Anordnung ist, wird die palissadenförmige Anordnung verständlich. Durch diesen patologischen Wucherungsprozeß sind aber die ihrer Korrelationsfähigkeit beraubten Schwannschen Zellen in ihren Beziehungen zu den Achsenzylindern einerseits, und zu den mesodermalen Interneuriumzellen[1]) andererseits gestört. Beide Elemente reagieren auf diese Alteration in spezifischer Weise: Das Axon mit circumscripter Schwellung und Sprossenbildung, wodurch Regenerationsphänomene entstehen, die Zellen des Interneuriums mit Proliferation, wobei sie sich mit den Schwannschen Elementen so innig vermischen, daß zu einer genaueren Unterscheidung unsere jetzigen Methoden nicht hinreichen. Gerade deswegen ist die histologische Unterscheidung bei jenen Fällen schwierig, wo die anfangs gutartigen Tumoren auf einmal sich sarkomatös umwandeln und in einigen Monaten durch zahlreiche Metatasten den Tod des Patienten herbeiführen. Könnten wir nicht die Schuld eventuell den ihres koordinierten Zellverbandes verlustigen interneuralen Zellen zuschreiben? Es wäre dies eine Vermutung, welche aber vorläufig noch durch keine Tatsachen bewiesen werden kann.

Was bedeuten nun die Reaktionserscheinungen seitens der Nervenfasern? Sie sind Reaktionserscheinungen ohne jede besondere Bestim-

[1]) Auf die grundlegende Bedeutung dieser Zellenart haben *Bielschowsky* und *Unger* im Journ. f. Psychol. u. Neurol. **22**, Ergh. 2, mit triftigen Gründen hingewiesen.

mung. Wir können also eigentlich dieses Phänomen mit dem Namen Regeneration deswegen nicht belegen, weil die Regeneration als ein anatomisch-funktioneller Begriff die Zielstrebigkeit zur Wiederherstellung einer erlittenen Unterbrechung bedeutet, was anatomisch wiederum im Zusammenarbeiten der Nervenfasern und Schwannschen Zellen zum Ausdruck kommt[1]). Hier waren es aber eben die Schwannschen Zellen, welche die primäre Schädigung erlitten, während die nervöse Leitung nicht unterbrochen wurde. Schon der Umstand, daß mit den progressiven Faserveränderungen zugleich regressive Umwandlungen Hand in Hand gehen, muß uns mahnen, daß hier von einer Regeneration keine Rede sein kann, ebenso wenig, wie die Sprossungsphänomene in den Spinalganglien der Tay-Sachsschen Krankheit, wie sie *Schaffer* jüngst beschrieben hat[2]), bei dem ausgesprochen endogen-degenerativen Charakter dieser unaufhaltsam zum Tode führenden Erkrankung, keine Erscheinungen der Regeneration darstellen, sondern im Sinne *Schaffers* einfach *vitale Reaktionen* des ganzen geschädigten Neurons sind. Ebenso stellen sie bei der Neurofibromatose vitale Reaktionen des durch die Auflösung des zugeordneten Zellverbandes gereizten Axons dar. Aus diesem Grunde können wir auch den Regenerationsvorgang bei der Neurofibromatose nicht mit dem bei durchtrennten Nerven in Analogie setzen. Hier wurde die Kontinuität der Nervenfasern sowie diejenige der Erhaltungs- und Stützelemente gänzlich und gleichzeitig unterbrochen; dort rief eine primäre, man möchte sagen „elektive" Schädigung der Schwannschen Zellen die sekundäre Veränderung der übrigen Bauelemente hervor. In Anbetracht dieser primären Schädigung der Schwannschen Zellen ist es auch verständlich, warum wir die „axoplastische Tätigkeit" (*Spielmeyer*) den Schwannschen Zellen absprechen müssen. Diese sind bei geschwulstmäßig proliferierenden Fällen in ihrem Charakter gänzlich verändert, so daß sie nicht einmal ihrer Aufgabe: der Erhaltung der vorhandenen nervösen Leitungen entsprechen können. Sie sind eben primär erkrankt und haben ihre einzige wichtige Fähigkeit und Bestimmung, die Unterhaltung der nervösen Leitung, eingebüßt.

III. Zusammenfassung.

I. Klinische Ergebnisse:

1. In unseren 5 Fällen fanden wir viermal einen ausgesprochenen Habitus endokrinasthenicus. Der 5. Fall zeigt außer einer frühzeitigen Involution der Schilddrüse keine besonderen hormonalen Anomalien. In 4 Fällen zeigten die Schilddrüse, die Geschlechtsdrüse, die

---

[1]) *Schaffer*, Bemerkungen zu zwei Fragen der Nervenhistologie. Festschrift von Monakow. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie **13**. 1923.

[2]) *Schaffer*, Beiträge zur Histopathologie der Spinalganglien. Arch. f. Psychol. u. Neurol. **67**. 1923.

Hypophyse, das Nebennierensystem, das Pankreas, die Parathyreoidea teils einzeln, teils gruppenweise Hypofunktion, wobei die übrigen Drüsen normal arbeiteten.

2. Den Typus endokrindysthenicus haben wir in keinem Falle gefunden. Einige Fälle der Literatur zeigen aber, daß auch er bei M. R. vorkommt, hauptsächlich in Form einer Akromegalie. Der Typus endokrinasthenicus scheint jedoch bei M. R. häufiger zu sein.

3. Für das häufige Zusammentreffen des M. R. mit endokrinen Störungen glauben wir die Möglichkeit eines zwangsmäßigen Zusammentreffens verantwortlich machen zu können. D. h.: die Neurofibromatose ist zwar unabhängig von der Dysfunktion des endokrinen Systems, *beide sind aber die Folgeerscheinungen einer gemeinsamen Ursache, und zwar einer Veränderung oder Schädigung des Keimplasmas.*

II. Anatomische Ergebnisse:

1. Aus der palissadenförmigen Anordnung der Schwannschen Kerne um die Nervenfasern haben wir die primäre Rolle dieser Zellen für die Entstehung der Tumoren zu beweisen versucht.

2. Die primäre Erkrankung und Proliferation der Schwannschen Zellen ruft Sprossungserscheinungen seitens der Achsenzylinder hervor. Diese neugebildeten Äste werden nicht als Ausdruck einer Regenerationstendenz, sondern — im Sinne *Schaffers* — als vitale Erscheinungen, hervorgerufen durch die Reizwirkung der blastomatös proliferierenden Scheidenelemente, aufgefaßt.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Leipzig [Direktor: Professor Dr. *Rille*] und der Dermatol.-venerischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Chemnitz [Leitender Arzt: Prof. Dr. *Frühwald*].)

Einige Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung.

Von

Prof. Dr. **Richard Frühwald,**
früher Oberarzt der Klinik.

(Eingegangen am 2. Oktober 1924.)

Durch viele Jahre an der Leipziger Hautklinik mit Arbeiten über die experimentelle Kaninchen-Syphilis beschäftigt, konnte ich durch das besondere Entgegenkommen Prof. *Rilles* und Geh.-R. *Nauwercks*, denen ich den besten Dank für ihr Entgegenkommen ausspreche, auch noch in der letzten Zeit meine Untersuchungen fortsetzen. Über einzelne der bisherigen Ergebnisse soll im Nachstehenden berichtet werden.

Versuche über die Lebensfähigkeit der Spirochaeta pallida.

Schon die Entdecker der Syphilisspirochäte beschäftigten sich mit der Frage, wie lange diese außerhalb des menschlichen Organismus am Leben bleibe, wie lange sie also infektionstüchtig wäre. Die damaligen Versuche waren vorwiegend mikroskopischer Natur; man beobachtete, wie lange die Spirochäten beweglich blieben und schloß dann auf ihre Infektionsfähigkeit, indem man Beweglichkeit und Infektiosität gleichsetzte. Es ergaben sich recht divergente Resultate: *Schaudinn* und *Hoffmann*[1]) 6 Stunden, *Scherescheusky*[2]) 48 Stunden, *Beer*[3]) 33 Tage, *Losanow*[3]) 49 Tage usw. Länger andauernde Beweglichkeit fand man, wenn die Spirochäten durch Umrahmen der Präparate von der Außenluft abgeschlossen wurden: *Rubin* und *Szentkyraly*[4]) 5 Tage, *Hoffmann*[2]) 50 Tage, *Haythorn* und *Lacy*[5]) 121 Tage u. a. m. Bei den genannten Untersuchungen war Sekret auf den Objektträger gebracht und bedeckt worden; in anderen war es erst auf andere Gegenstände (Schwamm, Glas) gebracht und erst nach Ablauf einer gewissen Zeit zur Untersuchung gebracht worden. Bei solchen Versuchen fanden *Gastou* und *Commandon*[2]) nach $^1/_2$ Stunde, *Scheuer*[2]) nach 2 Stunden noch Beweglichkeit.

Andere Autoren excidierten syphilitisches Material und fanden nach 3 bis 10 Stunden [*Neisser*[2])], 24 Stunden [*Pürckhauer*[2])] und 7 Tagen [*Haythorn* und *Lacy*[5])] die Spirochäten noch beweglich. In Autopsiematerial, meist von kongenital-syphilitischen Kindern stammend, waren die Spirochäten nach 20 Stunden [*Souza* und *Pereira*[2])], 50 Stunden [*Neisser*[2])] und 8—10 Tagen [*Gastou*[2])] noch beweglich.

Bei diesen differenten Ergebnissen fanden sich als gemeinsame Merkmale, daß Kälte besser als Wärme, Dunkel besser als Licht vertragen wird, daß Eintrocknen die Spirochäten abtötet,

Viel seltener wurden Tierversuche in dieser Hinsicht unternommen. Autopsiematerial verwendeten *Haythorn* und *Lacy*[5]) (Hautpusteln und Lungenabstriche), sowie *Koch*[6]) (Leber); die ersteren konnten 26 Stunden p. m., letzterer 3 Tage p. m. durch Inokulation beim Kaninchen eine Haftung des Virus erzielen.

Das Blut Syphilitischer konnten *Uhlenhuth* und *Mulzer*[7]) nach 48stündigem Stehen mit Erfolg auf Kaninchen übertragen. Material von Kaninchensyphilis überimpften *Wolff*[8]) sowie *Haythorn* und *Lacy*[5]) nach 24 Stunden und erhielten positives Resultat. Ebenso fand *Eberson*[9]) das Material noch infektiös, nachdem es $1^1/_2$ Stunden bei 37° im Wasserbad gewesen war.

Eigene Versuche.

Das Material, das ich zu meinen Untersuchungen benützte, bestand in Blut, excidierten Sklerosen, kongenital-syphilitischer Leber und in aufgeschwemmtem Geschabsel von Genital- oder Lippenpapeln.

Aufschwemmung kongenital-syphilitischer Leber habe ich zweimal, 19 und 44 Stunden p. m. in die Hoden von Kaninchen injiziert, beide Male ohne Erfolg. Auch mit der Inokulation excidierter Sklerosen hatte ich kein positives Resultat, 2 Tiere ($17^1/_2$ und 24 Stunden p. e.) starben, ein Tier, das 20 Stunden nach der Excision geimpft wurde, wies keine Veränderungen auf.

Das Blut, das ich zu den Impfungen benützte, wurde in der üblichen Weise defibriniert und durch Kontrolluntersuchung auf seine Infektiosität geprüft. Blut, bei gewöhnlicher Zimmertemperatur von 16—17° stehend, erwies sich nach $^3/_4$ und 1 Stunde als infektiös, während es nach $3^1/_2$, $11^1/_2$, 23, 24 und 50 Stunden nicht mehr mit Erfolg verimpft werden konnte. Im Sommer bei einer Zimmertemperatur von 25° stehendes Blut, war noch nach 5 Stunden infektiös. Wurde das Blut im Brutschrank bei 36° aufgehoben, so konnten die Tiere nach 1, $3^1/_2$ und 24 Stunden nicht mehr infiziert werden. Im Eisschranke bewahrte das Blut seine Ansteckungsfähigkeit durch 1 und 5 Stunden, verlor sie aber nach 23 und 24 Stunden. Im Wasserbad von 56° aufbewahrtes Blut vermochte nach 30 Minuten nicht mehr mit positivem Resultat verimpft werden.

Das von Papeln stammende Material wurde so gewonnen, daß die Oberfläche erst durch kräftiges Reiben von Sekret und Belag gereinigt wurde, dann wurden durch vorsichtiges Kratzen mit dem scharfen Löffel Reizserum und kleinste Gewebstrümmer gewonnen und sorgfältig auf Anwesenheit von Spirochaeta pallida und auf Anwesenheit von anderen Keimen untersucht. Namentlich bei den von Lippenpapeln stammenden Präparaten war dies wichtig und es wurde das Material nur verwertet, wenn keine oder höchstens vereinzelte sichere Mundspirochäten zu finden waren.

Das so gewonnene spirochätenhaltige Material, in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und sofort injiziert ergab in 3 Fällen jedesmal einen positiven Impferfolg. Auch nach $^1/_4$ Stunde erwies es sich noch als infektiös. Die Injektion nach $^1/_2$ Stunde ergab in 1 Falle die typische Orchitis, in 1 Falle blieb sie ohne Erfolg, in einem 3. starb das Tier zu früh. Nach $^3/_4$ Stunde konnte keine Haftung der Infektion mehr erzielt werden. In Serum von Syphilitischen oder Nichtsyphilitischen suspendiert waren die Spirochäten nach 12 und 15 Minuten noch lebensfähig. In 1 Falle gelang sogar die Übertragung aufs Kaninchen, nachdem die Spirochäten im Serum durch $1^1/_2$ Stunden bei 37° aufbewahrt worden waren. Wurde das Material in Leitungswasser suspendiert und nach 5 Min. iniziert, konnte positives Resultat erzielt werden. Eingetrocknetes Material und Blut, in Kochsalzlösung erweicht und aufgeschwemmt, waren nicht infektiös.

Überblickt man meine und die anderen Tierversuche, so zeigt sich, daß spirochätenhaltiges Material bei weitem nicht so lange infektiös ge-

funden wurde, als sich die Sprirochäten beweglich erwiesen. Es ist also Beweglichkeit mit Infektiosität nicht unbedingt identisch. Immerhin ist die Spirochaeta pallida noch recht lange außerhalb des lebenden Organismus infektionsfähig, so daß diese Verhältnisse für die Frage der extragenitalen Syphilis doch von Bedeutung sind. Der längste Zeitraum in dem die Spirochäten ihre Infektionsfähigkeit bewahrten, war drei Tage; *Koch* stellte dies an einer kongenital-syphilitischen Leber fest. Überhaupt ist aus den Versuchen zu ersehen, daß die Spirochäten sich am besten infektiös erhalten, wenn sie in einer ihnen adäquaten Umgebung bleiben. So blieben sie in dem Organ, in dem sie sich in vivo angesiedelt hatten, 3 Tage infektiös und auch im Blute können sie bis zu 48 Std. virulent bleiben (*Uhlenhuth* und *Mulzer*); in physiologischer Kochsalzlösung bewahrten sie sich die Infektiosität weniger lange ($^1/_2$ Std.), während sie in einer Suspension in Menschenserum bis zu $1^1/_2$ Std. lebend bleiben. Doch muß darauf hingewiesen werden, daß auch ein so inäquates Medium wie Leitungswasser in 5 Min. die Infektiosität nicht vernichten konnte.

So lange Zeiten der Infektiosität wie die anderen Autoren konnte ich nicht feststellen; das liegt wohl daran, daß mir nicht genug Versuche zur Verfügung stehen. Immerhin scheint die sehr lange anhaltende Infektiosität seltener vorzukommen, während in den ersten Stunden nach der Entfernung aus dem Organismus (ich fand bis 5 Std.) die Infektiosität häufiger ist. Ebenso wie die anderen Autoren fand ich, daß Zimmer- und Eisschranktemperatur die Spirochäten wenig schädigt, wenn auch Temperaturen von 37° bis $1^1/_2$ Std. vertragen werden; höhere Grade töten sie ab. Einen Unterschied bei Aufbewahrung im Dunkeln und im Hellen fand ich nicht.

Praktische Schlußfolgerungen: Syphilitisches Material bewahrt nach der Entfernung aus dem menschlichen Körper um so länger die Ansteckungsfähigkeit, wenn es sich in einem adäquaten Medium befindet; besonders Leichenmaterial ist durch mehrere Tage als infektiös anzusehen. Werden Gegenstände (Gläser, Instrumente) mit syphilitischem Material verunreinigt, so werden sie durch bloßes Eintauchen oder Abspülen in Leitungswasser nicht sterilisiert; es muß eine mechanische Reinigung oder die Anwendung eines Antiseptikums hinzukommen. Durch Anwendung höherer Temperaturen, über 37°, wird das syphilitische Virus vernichtet; insbesondere ist inaktiviertes syphilitisches Serum, wie es bei der Wassermannschen Reaktion zur Verwendung kommt, nicht infektiös.

Liquoruntersuchungen bei Kaninchen.

Seit 1922 habe ich Liquoruntersuchungen an Kaninchen vorgenommen und darüber kurz auf der Naturforscherversammlung 1922[10]) berichtet. Die Untersuchungen habe ich fortgesetzt und bis jetzt 116 Punktionen an 36 Tieren vorgenommen. Es waren 21 Tiere ohne und 21 Tiere mit Syphilis; von ersteren

erkrankten nachträglich noch 6 an Syphilis, so daß ihre Zahl in beiden Kategorien aufgeführt erscheint. Zu bemerken ist noch, daß von den als normal bezeichneten Tieren 10 mit Syphilis geimpft waren, ohne daß die Impfung anging.

Bei den nichtsyphilitischen Tieren war der Liquor 41 mal normal, 10 mal pathologisch, und zwar 4 mal Pleocytose, 5 mal positiver Wassermann und 1 mal Pleocytose und positiver Wassermann. Doch ist zu sagen, daß die ersten 9 Tiere geimpft waren; es ist daher nicht ausgeschlossen, daß bei diesen Tieren, die Liquorveränderungen, so wie es *Plaut* und *Mulzer* beschrieben haben, das erste und einzige Zeichen der Infektion waren. Diese Tiere müssen also bei der Bewertung des Liquors normaler Kaninchen ausschalten. So bleibt also bei gesunden Tieren nur ein pathologischer Befund in Form von 13 Zellen und positivem Wassermann bei 2- und 3facher Menge. Da die Menge des Liquors nur zur Ansetzung der Kontrolle mit einfacher Menge langte ist eine unspezifische Hemmung nicht ausgeschlossen. Für die Pleocytose finde ich keine Erklärung; vielleicht ist es ein Zufallsbefund; da das Tier sehr bald starb konnte keine neuerliche Punktion gemacht werden.

Bei Tieren, die die ersten Erscheinungen einer syphilitischen Infektion aufwiesen (Schanker, Orchitis) war der Liquor bei 19 Punktionen normal, bei 3 pathologisch und zwar 1 mal Pleocytose und Wassermann, 2 mal Pleocytose. Im sekundären Stadium der experimentellen Kaninchensyphilis (Keratitis, Papeln) erwiesen sich 20 Liquores als normal und 7 als pathologisch; von letzteren 4 mal Pleocytose, 3 mal positiver Wassermann. Latent syphilitische Kaninchen punktierte ich 16 mal und fand stets normalen Liquor.

Ich habe also bei primärer Kaninchensyphilis etwa in $13^1/_2\%$, bei sekundärer in 26%, bei latenter niemals pathologischen Liquor gefunden. Ich konnte also nicht so häufig Liquorveränderungen feststellen wie *Plaut* und *Mulzer*, worauf ich schon bei der Naturforscherversammlung in Leipzig und beim Dermatologenkongreß in München hingewiesen habe. Eher nähern sich meine Zahlen den von *Frei* und *Trost*[13]) angegebenen. Worauf diese Divergenzen beruhen, kann ich sicher nicht sagen; am wahrscheinlichsten erscheint mir die Ursache darin zu liegen, daß ich mit menschlichem Material impfte, während die genannten Autoren überwiegend mit Passagevirus.

Aus den gemachten Beobachtungen möchte ich aber zwei hervorheben:

Kaninchen 353. Am 25. XI. 1922 werden Stücke einer Sklerose intratestikulär eingeimpft. Am 13. I. 1923 beiderseits Orchitis, Sp. p. +. 7. V. 1923 Keratitis rechts, 22. VIII. Keratitis links. 6 während dieser Zeit vorgenommene Hirnpunktionen ergaben normale Liquorwerte hinsichtlich Nonne, Wassermann und Zellen (3, 1, 3, 2, 5, 0). Am 13. II. 1924 als beiderseitige Keratitis bestand erhielt das Tier 0,03 Neosalvarsan intravenös, am 27. II. dieselbe Dosis. Am 5. III. war die Keratitis fast völlig verschwunden, die Liquoruntersuchung ergab 27 Zellen, am 28. V. 104 Zellen.

Kaninchen 363. Bekommt am 15. II. 1924 je $2^1/_2$ ccm Blut der Pat. Anna W. (Exanthema maculopapulosum) intratestikulär injiziert. Am 7. V. in beiden Hoden Orchitis. Sp. p. +. Zweimalige Hirnpunktion ergibt normalen Befund (6 und 2 Zellen). Am 28. V. und 11. VI. 0,03 Neosalvarsan intravenös. 19. VI. Hirnpunktion: 80 Zellen.

Offensichtlich liegt hier dasselbe Auftreten von Neurotropie der Kaninchensyphilis nach Unterbehandlung mit Salvarsan vor, wie es *Plaut* und *Mulzer*[11]) beschrieben haben.

Sie behandelten ein Tier, das mit Kolle-Virus, also dem Stamme, der nach ihren Erfahrungen wenig zu Liquorveränderungen neigt, geimpft worden war, zweimal mit 0,01 pro kg Körpergewicht Neosalvarsan und verimpften dann die Syphilis weiter. Bei den geimpften Tieren zeigte die Syphilis starke Expansion und Neigung zu Liquorveränderungen. Etwas Ähnliches beobachtete auch *Retschmenski*[12]); er behandelte ein syphilitisches Kaninchen mit 0,008 Novarsolan pro Kilogramm und mit einer höheren Dose und verimpfte den Schanker des Tieres weiter. Es traten nur schwache Lokalveränderungen auf, im Liquor fand sich positive Nonne- und Mastixreaktion.

Ich hatte die beiden etwa 3 kg schweren Tiere, von denen das eine Orchitis, das andere sekundäre Keratitis hatte, zweimal mit 0,01 Neosalvarsan pro Kilogramm behandelt und erhielt einen beträchtlichen Anstieg der Zellzahl im Liquor.

Die Befunde können gleichsinnig mit den anderen als Beweis für die Gefährlichkeit ungenügender Salvarsandosen angesehen werden.

Spirochätizide Eigenschaften des Serums Latent-Syphilitischer.

Eberson[9]) hat 1921 Tierversuche über den Einfluß des Blutserums latentsyphilitischer Personen auf Spirochäten angestellt. Er entnahm das Blut, ließ es auf Eis stehen, erwärmte es durch 20 Minuten auf 54°, mischte es 1—6 Wochen nach der Entnahme im Verhältnis 2 : 0,1 mit einer Kochsalzsuspension von Kaninchenspirochäten, beließ diese Mischung $1^1/_2$ Stunden bei 37° im Wasserbade und injizierte sie dann Kaninchen in die Hoden. In 18 Fällen, bei denen das Serum von Latent-Syphilitischen stammte, blieb der Tierversuch ohne Erfolg. 6mal war die Krankheitsdauer 3—25 Jahre, die anderen Male unbekannt. In 7 anderen Fällen von latenter Syphilis fiel dagegen die Impfung positiv aus, 2 mal war die Krankheitsdauer unbekannt. 5mal betrug sie nicht über 2 Jahre. Er zieht aus den Versuchen den Schluß, daß das Serum Latent-Syphilitischer spirochätizide Kraft habe; aber nur in der sog. wahren Latenz, wenn das Individuum frei von Krankheit sei, in der Frühlatenz bestünde diese Fähigkeit nicht. Nach ihm ist die Latenz eine von der Gewebsimmunität progressiv ausgehende Blutimmunität; diese sei nicht unvereinbar mit der Anwesenheit der Spirochäten im Körper, die nicht Krankheit sondern Überleben des Virus im immunen Organismus zu bedeuten habe.

Zu dieser Frage habe ich auch einige Tierversuche angestellt. Die Spirochäten wurden in derselben Weise gewonnen wie bei den Versuchen des ersten Abschnittes.

1. Kaninchen 323. Geimpft am 10. I. 1921 mit Sp. p. + Serum von Pat. Georg B. (Lues latens) nach Einwirkung von 12 Min. 3. 4. Orchitis Sp. p. +.
2. Kaninchen 325. Geimpft am 16. I. 1922 mit Serum von Pat. Kurt F. (Roseola recid.) nach 10 Min. Durch $1^1/_2$ Jahre o. B.
3. Kaninchen 326. Geimpft am 24. I. 1922 mit Serum von Pat. Martha W. (Lues latens) nach 15 Min. Durch 9 Monate o. B.
4. Kaninchen 327. Geimpft am 30. I. 1922 mit Serum von Pat. Melanie B. (Tripper) nach 15 Min. 22. 3. Orchitis Sp. p. +.
5. Kaninchen 329. Geimpft am 1. II. 1922 mit Serum von Pat. Ernst S. (Sklerose) nach 15 Min. 30. 3. Orchitis Sp. p. +.
6. Kaninchen 332. Geimpft am 23. II. 1922 mit Serum von Pat. Hans H. (Lues latens) nach 15 Min. Durch $^1/_2$ Jahr o. B.
7. Kaninchen 333. Geimpft am 31. III. 1922 mit Serum von Pat. Frieda T. (Tripper) nach $1^1/_2$ St. bei 37°. 15. 5. Orchitis Sp. p. +.
8. Kaninchen 336. Geimpft wie 333 sofort. 4. 7. Orchitis, Sp. p. +.

Das Serum Nichtsyphilitischer verwandte ich dreimal; niemals zeigte sich eine Einwirkung auf die Spirochäten, die Tierversuche fielen positiv aus. Zweimal

verimpfte ich Serum Floridsyphilitischer; mit dem Serum von sekundärer Syphilis fiel der Versuch negativ aus, mit dem von primärer positiv. Daß in diesem Falle nicht das Serum selbst infektiös war, ist nicht wahrscheinlich, da es 29 Tage gestanden hatte und eine so lange dauernde Lebensfähigkeit der Spirochäten im Tierversuche noch nicht festgestellt wurde (s. o.). Dreimal verimpfte ich das Serum Latent-Syphilitischer. Im ersten Falle ging der Tierversuch an, die Krankheitsdauer betrug $1^1/_2$ Jahre. Beim zweiten mit einer Krankheitsdauer von 6 Jahren fiel der Versuch negativ aus. Der dritte Fall fiel auch negativ aus, das Serum wurde einem Kranken ohne Erscheinungen unmittelbar nach Beendigung einer Kur wegen sekundärer Syphilis entnommen. Die verwendeten Sera hatten bis zu 6 Wochen gestanden.

Es zeigt sich auch aus meinen Versuchen, daß die Mischung von Serum einer Frühlatenz mit Spirochäten infektiös ist, eine solche mit dem Serum einer Spätlatenz aber nicht. Aber auch das Serum einer Frühlatenz unmittelbar nach einer Kur ist nicht infektiös. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß diese Sera spirochätizide Eigenschaften haben, wie überhaupt diese Versuche wegen ihrer geringen Zahl nach keiner Richtung hin Beweiskraft haben. Die Übereinstimmung mit den Befunden von *Eberson* ist aber immerhin bemerkenswert und läßt es wünschenswert erscheinen, daß diese Versuche in größerem Maßstabe nachgeprüft werden.

Literatur.

[1]) Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **22**, 527. — [2]) Zit. Ibidem **37**, 121. — [3]) Dermatol. Wochenschr. **23**, 327. — [4]) Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 313. — [5]) Americ. journ. of syphilis **5**, 401. — [6]) Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 1404. — [7]) Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 27. — [8]) Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der akzidentellen Syphilis. Inaug.-Diss. Straßburg 1914. — [9]) Arch. of dermatol. a. syphilol. Okt. 1921. — [10]) Dermatol. Wochenschr. **75**, 1207. — [11]) Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 623. — [12]) Dermatol. Wochenschr. 1924, S. 862. — [13]) Klin. Wochenschr. 1922, S. 2213.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich. — Dir.: Prof. Dr. *Bloch*.)

Die Histologie der akuten Röntgendermatitis (Röntgenerythem).
(Mit besonderer Berücksichtigung der Teilungsvorgänge.)

Von

Privatdozent Dr. **G. Miescher,**

Oberarzt der Klinik.

Mit 23 Textabbildungen.

(*Eingegangen 10. Dezember 1924.*)

In einer in der Strahlentherapie **16**, 333 erschienenen Arbeit über das Röntgenerythem konnte ich auf Grund ausgedehnter klinisch experimenteller Untersuchungen feststellen, daß für die gewählten Verhältnisse: Oberschenkel jugendlicher weiblicher Individuen, Feldgröße 4 × 4 cm, die Reaktion nicht die klassische Gliederung in Früherythem und Hauptreaktion zeigt, sondern ganz allgemein aus einer Aufeinanderfolge von mehreren Rötungswellen besteht. In einer größeren Anzahl von Fällen konnten 3, seltener auch 4 zeitlich durch rötungsfreie Intervalle scharf voneinander getrennte Wellen beobachtet werden, deren Beginn durchschnittlich in die 1. bzw. 3., 6., 9. Woche fiel. Bei schwachen Reaktionen fallen einzelne, und zwar beliebige Wellen aus, so daß z. B. nur die 1. und 3. oder 2. und 3. usw. oder nur eine einzige der 3 Wellen erscheint. Bei starken Reaktionen erfolgt eine Verschmelzung bis zum vollständigen Erlöschen des wellenförmigen Charakters der Reaktion. Ihr Schwerpunkt, d. h. das Intensitätsmaximum, lag regelmäßig im Gebiet der 3. Welle. Die Latenzzeit der einzelnen Welle ist weniger von der Dosis abhängig, als durch individuelle Faktoren bestimmt.

In späteren Untersuchungen, über welche am letzten Röntgenkongreß in Berlin[1]) berichtet worden ist, wurde festgestellt, daß das Reaktionsbild sich nicht ändert, wenn bei derselben Feldgröße statt Oberschenkel andere Körperregionen: Rücken, Brust, Oberarm, und wenn statt jugendlicher Individuen ältere, selbst Greise gewählt werden.

Der Einfluß der Feldgröße ist noch nicht völlig abgeklärt. Es scheint, daß große Felder in gleicher Weise wie hohe Dosen eine Verkürzung des Reaktionsverlaufes durch Wegfall der 3. Welle bedingen.

Wenn man sich bei der Dosierung innerhalb der Grenzen der erythematösen Reaktion hält, dann ist fast das einzige klinische Symptom, an welchem man den Grad der Reaktion mißt, die Rötung. Es tritt weiter noch hinzu die Pigmentierung, bei stärkeren Reaktionen ein gewisser Grad von Schwellung und sehr häufig eine terminale Schuppung [von der Follikelschwellung, die *Ritter*, *Rost* und *Krüger*[2]) beschrieben haben, sehe ich hier ab].

---

[1]) Verhandl. d. Dtsch. Röntgen-Ges. **15**, 79. 1924.

[2]) Strahlentherapie **5**, 471. 1915.

Eine Erklärung für das Wesen der Röntgenreaktion im allgemeinen und im besonderen ihrer einzelnen Teilstücke läßt sich aus diesen wenigen Anhaltspunkten schwer gewinnen. Zwischen dem Rötungscharakter der einzelnen Wellen bestehen nur graduelle Unterschiede, und die Pigmentierung kann sich ebensowohl an die 1., als an die 2. oder 3. Welle oder an jede einzelne anschließen. Hier können nur die histologischen Bilder Aufschluß geben.

Ehe ich auf die Angaben anderer Autoren eingehe, will ich die eigenen Befunde mitteilen.

Die 1. Serie der histologischen Untersuchungen bezieht sich ausschließlich auf experimentelle Bestrahlungen, welche in ganz stereotyper Weise an einem einheitlichen Patientenmaterial durchgeführt wurden.

Nähere Angaben über technische Einzelheiten finden sich in meiner Arbeit in der „Strahlentherapie". Hier möchte ich noch kurz folgende Daten erwähnen: Symmetrieapparat von *Reiniger*, *Gebbert* und *Schall*, Coolidgeröhre, 25 cm parallele Funkenstrecke (Spitze — Spitze) 2 Milliampere, 1 mm Aluminiumfilter, 24 cm Fokus — Hautdistanz. Bestrahlungsort: Oberschenkel, Oberarm, Rücken, Brust. *Dosis*: 20, 30, 35 Minuten (ca. 3—5 Sabouraud).

Die Reaktionen bestanden zum größten Teil in mittelstarken Erythemen, deren Intensitätsmaximum nur selten über den Wert R 3 unserer Rötungsskala hinausging, häufig darunter lag. Sie wiesen stets dreiwelligen Typus auf, mit teilweise isolierten, teilweise verschmolzenen Wellen. Das Intensitätsmaximum lag durchschnittlich in der Zeit zwischen 35. und 50. Tag. Die klinische Kontrolle der Reaktion geschah in 2—3tägigen Intervallen mit Hilfe der erwähnten Rötungsskala.

Den besten Einblick in den Ablauf der histo-pathologischen Veränderungen müßte jene ideale Versuchsanordnung gewähren, bei welcher ein einziges Feld fortlaufend klinisch und histologisch kontrolliert werden könnte. Das würde eine große Zahl von Excisionen erfordern. Die Rücksicht auf den Patienten verbietet dies ohne weiteres; dagegen spricht aber auch der störende Einfluß des chirurgischen Eingriffes und der damit verknüpften Prozeduren (Desinfektion) auf den weiteren Verlauf der Reaktion. Es bleibt darum nichts anderes übrig, als die histologischen Befunde analoger Bestrahlungen beim selben oder bei verschiedenen Patienten zusammenzutragen und aus ihnen das Gesamtbild des Reaktionsverlaufes aufzubauen.

Bei der nun folgenden tabellarischen Zusammenstellung war die Gliederung in die folgenden Reaktionsabschnitte ohne weiteres gegeben:

Gebiet der 1. Welle, 1. Intervall; Gebiet der 2. Welle, 2. Intervall; Gebiet der 3. Welle.

Die Einreihung der Excisionen in dieses Schema erfolgte nach Maßgabe der Reaktionskurven der betreffenden Fälle. Auch bei Kurven mit verschmolzenen Wellen ergab sich der Ort in der Regel ohne

Fall Nr.	Dosis Min.	Tag	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Epidermis	Cutis
					Gebiet der 1. Welle.	
110	20	—	Rücken	R 2	Normale Breite, die meisten Zellen normal, verschiedene Siegelringformen. Sehr spärliche Mitosen, die meisten atypisch, pyknotisch oder mit versprengten Schleifen.	Deutliche Vermehrung der Rundzellinfiltration um die z. T. erweiterten Gefäße der „papillären und subpapillären Schicht. Ganz auffallend reichliche interstitielle Durchsetzung der Schweißdrüsen mit polynucleären Leukocyten. Eine Drüsengruppe erscheint dadurch in ihrem Aufbau völlig verwischt. Drüsenzellen normal, vereinzelte Siegelringformen.
109	20	—	Rücken	R 1—2	Wie oben.	Veränderungen wie oben. Leukocyten finden sich sowohl im interstitiellen Gewebe der Schweißdrüsen, als auch stellenweise um Haarbälge.
107	20	—	Rücken	R 1	Keine deutlichen Veränderungen; auch keine Mitosen.	Geringgradige perivasculäre Infiltrate von Rundzellen und vereinzelten polynucleären Leukocyten. Schweißdrüsen fehlen in den Schnitten.
27	30	1.	Oberschenkel	R 2—3	Etwas verbreitert durch eine anscheinend diffuse Schwellung der Zellen, einzelne Basalzellen vakuolisiert mit geschrumpften pyknotischen Kernen. Herdweise auffallend reichlich Mitosen, pyknotische und auch normale. Ganz vereinzelt 2 kern. Zellen im Stratum Malpighi.	Perivasculäre Rundzellinfiltrate. Subepitheliale Gefäße, teilweise erweitert, einzelne Endothelzellen geschwollen mit vakuolisiertem Protoplasma. In den Schweißdrüsen teilweise reichlich Leukocyteneinlagerungen. Haarbälge o. B.
					Intervall zwischen 1. und 2. Welle.	
130	20	7.	Brust	P 1	Sehr kräftige Pigmentierung der Basalschicht, im übrigen keine deutlichen Veränderungen. Im ganzen Schnitt eine einzige 2 kernige Zelle; keine Mitosen.	O. B. Schweißdrüsen frei.

129	20	10.	Oberarm	P 2	Wie Fall Nr. 130. Im ganzen Schnitt 2 2kernige Zellen; keine Mitosen.	Wie Fall Nr. 130.
122	20	11.	Rücken	R 2	Wie Fall Nr. 129 und 130.	Geringgradige perivasculäre Infiltrate. Schweißdrüsen o. B.
					Gebiet der 2. Welle.	
119	20	23.	Brust	R 2	Epidermis verschmälert; 2—3reihig, kräftig pigmentiert mit schönen Melanoblastenfiguren. Die Zellen der Basalschicht und des Rete normal gefärbt, aber auffallend polymorph. Neben einkernigen Zellen finden sich in allen Schichten, auch in der Körnerschicht, 2 bis 5kernige Elemente, zuweilen liegen neben normal entwickelten auch ein bis mehrere rudimentäre Kerne. Auch die Kerne der mehrkernigen Zellen sind normal gebaut und gefärbt, häufig enthalten sie einen sehr großen Nucleolus, echte Mitosen sehr spärlich; alle mehr oder weniger pyknotisch mit verklumpten Chromosomen und Ausstreuung vereinzelter Schleifen.	Außer geringgradigen perivasculären Lymphocyteninfiltraten wenig Veränderung. Endothelkerne und Fibroblastenkerne scheinen stellenweise etwas geschwollen. In einer Endothelzelle echte Mitosen.
129	30	17.	Rechter Oberschenkel	R 2—3	Sehr zahlreiche 2- und mehrkernige Zellen, worunter auch solche mit Kernrudimenten. Besonders häufig in den Follikeltrichtern. An mehreren Zellen der Vorgang der Amitose erkennbar. Mitosen finden sich fast ausschließlich in den Follikeltrichtern. Die meisten sind pathologisch verändert.	Keine ausgesprochenen Veränderungen.
124	30	18.	Rechter Oberschenkel	R 2—3	Etwas verbreitert, obwohl nur 3—5 Lagen. Zellen hypertrophisch, starker Polymorphismus, besonders in bezug auf die Größe. Zellkerne relativ chromatinarm mit großen Nucleolen. Zahlreiche 2- und mehrkernige Zellen, z. T. mit Kernrudimenten. Vereinzelte Kerne vakuolisiert oder pyknotisch. Das Protoplasma der betr. Zellen eosinophil. Körnerschicht stellenweise verbreitert, 2 bis 4 Lagen. Vereinzelte Bilder degenerativer Mitosen mit verklumpten oder stark deformierten Sternen und ausgestreuten Chromosomen.	Spärliche perivasculäre Rundzellinfiltrate, Fibroblasten und Endothelzellen zum größten Teil normal, einige gebläht. Die Follikel zeigen dieselben Veränderungen wie die Epidermis; zahlreiche mehrkernige Zellen. Vereinzelte degenerative Mitosen mit stark rot gefärbtem Protoplasma. Schweißdrüsen: z. T. normal, z. T. etwas in Unordnung. Vereinzelte mehrkernige Zellen, besonders in den Ausführungsgängen.

Fall Nr.	Dosis Min.	Tag	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Epidermis	Cutis
					Gebiet der 2. Welle (Fortsetzung).	
125	30	18.	Oberschenkel	R 1—2	Die Veränderungen beschränken sich auf einen leichten Polymorphismus der Zellen und das Auftreten von nicht sehr reichlichen 2- bis 6kernigen Zellen im Rete, die man schon bei schwacher Vergrößerung erkennt. In der Basalschicht leichte Pigmentierung. Mitosen wie in Fall 124.	Geringe perivasculäre Infiltrate, in den Haarbälgen dieselben Veränderungen wie in der Epidermis.
					Intervall zwischen 2. und 3. Welle.	
129	20	31.	Oberschenkel	P 1	Leichter Größenpolymorphismus. Gruppenweise 2- und mehrkernige Zellen. Die Basalzellen, auch solche mit mehreren Kernen, enthalten reichlich Pigment. Im ganzen Schnitt durchschnittlich eine pyknotische Mitose.	Keine deutlichen Veränderungen (schlechte Fixierung).
155	20	36.	Oberarm	P 1	Epidermis verdünnt, Papillarkörper verstrichen, reichlich 2—3kernige Zellen, auch häufig Mikronuclei; spärliche Mitosen, degenerative und anscheinend auch normale.	Geringe Veränderung, Follikel wie Epidermis. Schweißdrüsen erscheinen normal.
130	20	25.	Rücken	P 1	Epidermis leicht verschmälert, nur leicht pigmentiert. Ziemlich reichlich 2—3kernige Zellen in sämtlichen Schichten. Mitosen fehlen.	Keine deutlichen Veränderungen.
126	30	34.	Oberschenkel	R 1	Von normaler Breite, aber zellärmer, Zellen durchwegs größer als normal. An einer Stelle beginnende Auflösung, dort einige Wanderzellen und Verbreiterung der Intercellularspalten. Massenhaft mehrkernige Zellen (ca. 60—70% sämtlicher Zellen sind mehrkernig). Zahlreiche Mikronuclei. Die Basalzellen ziem-	Leichtes Ödem, perivasculäre Rundzelleneinlagerungen. Fibroblasten und Endothelzellen relativ wenig verändert, stellenweise etwas gebläht, ganz vereinzelte mehrkernige Formen. Schweißdrüsen z. T. in Unordnung, einzelne Zellen in hyaline Schollen umgewandelt, vereinzelte mehrkernige Zellen. Follikel atrophisch.

					lich kräftig pigmentiert. Ganz vereinzelte degenerative Mitosen.	
127	30	41.	Oberschenkel	P 2	Etwas verschmälert, reichlich mehrkernige Zellen in allen Schichten, Basalzellen kräftig pigmentiert. Im ganzen Schnitt eine verklumpte Mitose.	Keine deutlichen entzündlichen Veränderungen. Einzelne Fibroblasten mehrkernig. Schweißdrüsen z. T. normal, z. T. in Unordnung mit polymorphen Zellen, worunter auch mehrkernige.
100	30	35.	Oberschenkel	R 2—3	Abwechselnd verschmälert und verbreitert. Starker Größenpolymorphismus der Zellen, deren chromatinarme Kerne zuweilen stark vergrößert sind. Massenhaft 2kernige Zellen, auch im Stratum granulosum, welches verbreitert ist und aus großen Elementen besteht. Stellenweise findet man ganze Kernnester von normalen und rudimentären Kernen. Die angrenzenden Zellen sind oft zwiebelschalenartig darum herumgelagert. Mitosen fehlen vollständig. Im Gebiet einer Follikelöffnung: Einschmelzung, starke Verschmälerung, Ödem, Leukocyteneinwanderung.	Spärliche Rundzellinfiltrate, Fibroblasten und Endothelzellen wenig verändert; vereinzelte etwas gebläht, auch mehrkernige Elemente. Nirgends vakuoläre Degeneration, Haarbälge wie Epidermis. Schweißdrüsen zeigen wenig Veränderung. An der Einschmelzungsstelle der Epidermis starkes Ödem und Leukocytenauswanderung.
					Gebiet der 3. Welle.	
119	20	47.	Oberschenkel	R 1—2	Etwas verbreitert, stellenweise auch verschmälert. Starker Größenpolymorphismus der Zellen. Fleckförmig, sehr reichlich 2- und mehrkernige Zellen bis hinab ins Stratum granulosum. Basalzellen weisen mittleren Pigmentgehalt auf.	Geringe perivasculäre Zellinfiltrate, ganz vereinzelte, mehrkernige Fibroblasten. Schweißdrüsen enthalten mehrkernige Zellen, neben normalen Drüsenschläuchen, auch solche, welche sich stark in Unordnung befinden.
119	20	47.	Rücken	R 2	Wie oben. An mehreren Stellen starke Verschmälerung, nur 1—2 Zellenlagen, Lückenbildung durch intercelluläres Ödem. Eindringen von Leukocyten in die Epidermis. Basalzellen sehr kräftig pigmentiert.	Schweißdrüsen außerordentlich zellreich (Regenerationserscheinung) daneben auch Drüsenschläuche mit hypertrophischen, z. T. geblähten, mehrkernigen Elementen.

Fall Nr.	Dosis Min.	Tag	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Epidermis	Cutis
					Gebiet der 3. Welle (Fortsetzung).	
126	20	51.	Linker Oberschenkel	R 2—3	Man kann 2 Zonen unterscheiden. *1. Zone*: Epidermis stark verschmälert, nur Stratum granulosum verbreitert, fast alle Zellen mehrkernig. Kerne polymorph, z. T. hydrophisch gebläht. Intercelluläres Ödem. Einwanderung von Leukocyten. In der Nachbarschaft von Zone 2 vereinzelte Mitosen. *2. Zone*: Epidermis verbreitert, dadurch, daß sich ein normales zellreiches Stratum germinativum wie eine Platte unter das aus großen, blaßgefärbten Zellen bestehende Stratum Malpighi geschoben hat. Mehrkernige Zellen treten nur noch vereinzelt auf. Überall spärliche normale Mitosen.	Wie oben, Infiltrate stellenweise etwas stärker, besonders an den Stellen mit verdünnter Epidermis.
125	20	36.	Brust	R 2—3	Epidermis etwas verdünnt, an einer Stelle in Auflösung, starke Zellatypie, Polymorphismus, massenhaft mehrkernige Zellen. Daneben auch zahlreiche degenerative Mitosen. Zellen nirgends hydropisch gebläht, aber durchwegs hypertrophisch, besonders an der Einschmelzungsstelle.	Spärliche Infiltrate, nur an der Auflösungsstelle Zeichen akuterer Entzündung. Fibroblasten und Endothelzellen zum größten Teil gebläht, mehrkernige Zellen selten. Schweißdrüsen häufig in Unorduung, stellenweise größerer Zellenreichtum (einzelne Schläuche bis 4schichtig). In anderen Schläuchen finden sich auch polymorphe und mehrkernige Elemente. Haarbälge wie Epidermis.
121	20	38.	Linker Oberschenkel	R 1—2	Epidermis verschmälert, ziemlich reichlich 2-kernige Zellen, leichter Polymorphismus.	Keine deutlichen Veränderungen, auch nicht an den Schweißdrüsen.
121	30	38.	Rechter Oberschenkel	R 2—3	Epidermis verbreitert, aber zellärmer, massenhaft mehrkernige Zellen (ca. 70% aller Zellen), reichliche Mikronuclei; stellenweise ziemlich reichlich normale und pathologische Mitosen; starker Polymorphismus. Ödem. Basalzellen pigmentlos.	Sehr geringe Entzündungserscheinungen; Fibroblasten und Endothelzellen normal. Einzelne Schweißdrüsenacini in Unordnung. Haarbälge z. T. wie Epidermis.

126	30	51.	Rechter Oberschenkel	R 2—3	Es lassen sich 2 Zonen unterscheiden. *1. Zone*: Epidermis stark verschmälert, in allen Schichten massenhaft mehrkernige Zellen, Größenpolymorphismus. Stellenweise Ödem mit Wanderzellen; keine Mitosen. *2. Zone*: Epidermis stark verbreitert, auf das 3—4fache, auch Stratum granulosum (bis 5reihig). Auf der unteren Seite gegen die Cutis deutliche Sprossung von Epidermisleisten. Mehrkernige Zellen nicht zu finden, nur im Stratum granulosum finden sich ganz vereinzelte mehrkernige Elemente, dagegen überall relativ spärliche normale Mitosen.	Ödem des Papillarkörpers im Gebiete von Zone 1, mit Leukocyteninfiltrationen. Im übrigen sehr geringe zellige Infiltration, dagegen findet man zahlreiche mehrkernige Fibroblasten, Endothelzellen, Gefäß- und Muskelzellen, und sogar mehr- bis vielkernige Fettzellen. Schweißdrüsen z. T. normal, z. T. etwas in Unordnung. Einzelne Drüsenschläuche sehr zellreich (Regenerationserscheinung), andere bestehen aus kleinen Haufen hydropischer, z. T. mehrkerniger degenerierter Zellelemente.
102	30	56.	Oberschenkel	R 4—5	Epidermis verschmälert, stellenweise maximal, nur aus 2—3 Lagen langgestreckter Zellen bestehend. Strat. granul. überall vorhanden. Die Zellen sind zum größten Teil hypertrophisch, die Kerne ebenfalls vergrößert, polymorph, im übrigen normal gefärbt und strukturiert; ausgesprochen hydropische chromatinarme Elemente sind selten. Ein großer Teil der Zellen ist mehrkernig; neben vollentwickelten auch Mikrokerne. Stellenweise ist fast jede Zelle auch in der Körnerschicht mehrkernig. Wanderzellen fehlen auch an den am stärksten verdünnten Partien. Vereinzelte Zellen noch pigmenthaltig.	Spärliche und lockere Zellinfiltrate besonders in der subpapillären Schicht. Einzelne Fibroblasten und Endothelkerne geschwollen, die meisten normal, ganz vereinzelt auch mehrkernige Zellen. Schweißdrüsen und Haarbälge in den Schnitten nicht vorhanden.

Fall Nr.	Dosis Min.	Tag	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Epidermis	Cutis
					Gebiet der 3. Welle (Fortsetzung).	
78	35	45.	Oberschenkel	R 4	Es lassen sich 2 Zonen unterscheiden: *Einschmelzungsherd*: Strat. Malpighi in einen fast strukturlosen hyalinen Streifen umgewandelt, in welchem neben einigen Leukocyten nur vereinzelte kaum gefärbte hydropisch geschwollene Zellen erkennbar sind, worunter auch mehrkernige. *Regenerationszone*: Enorme Verbreiterung auf das 3—4fache. Auch Körnerschicht stark verbreitert. Sehr zahlreiche normale Mitosen, besonders reichlich in der direkten Nachbarschaft der Einschmelzungszone. Eine ganze Anzahl Mitosen findet sich auch noch in den Randpartien dieser letzteren. Mehrkernige Zellen fehlen.	Ödem, besonders im Papillarkörper. Lockere Infiltration mit Rundzellen und Leukocyten, letztere besonders im Gebiet der Einschmelzungszone. Fibroblasten und Endothelzellen zum größten Teil hypertrophisch mit geblähten, chromatinarmen Kernen, so daß die Zellen epitheloiden Charakter annehmen. Vereinzelt auch Riesenformen. Im Protoplasma zuweilen Vakuolen. Zahlreiche Zellen enthalten 2 und mehr Kerne, besonders in der papillären und subpapillären Schicht. Die Schweißdrüsen zeigen starke Desorganisation. Größenpolymorphismus der Kerne. Auch mehrkernige Formen und vereinzelte anscheinend normale Mitosen.
102	20	56.	Oberschenkel	R 2—3 Reaktion bereits im Abklingen, Reaktionsmaximum seit Tagen überschritten.	Von der Übergangsstelle zur gesunden Haut an zunehmende Verbreiterung auf das 3—4fache der Norm. Zellen durchwegs normal; etwas hypertrophisch. Vereinzelte normale Mitosen. Mehrkernige Zellen fehlen bis auf ganz wenige isolierte megaloplaxenartige Riesenexemplare mit einer großen Zahl haufenförmig beisammenliegender Kerne und mächtigem, stark eosinrotem Protoplasmaleib. Solche Zellgebilde nur in einigen Schnitten anzutreffen.	Geringgradige Rundzellinfiltration, vereinzelt auch Plasmazellen. Epitheloide Umwandlung der Fibroblasten; sehr zahlreiche mehrkernige Formen, auch solche mit Kernrudimenten, wie in der Epidermis. Schweißdrüsen teilweise in Unordnung. Polymorphismus, vereinzelte mehrkernige Zellen. Einzelne Schläuche sehr stark verändert, bestehen aus Haufen hydropisch geblähter 2-, 3- und mehrkerniger Zellen, die so blaß gefärbt sind, daß sie fast nur noch als Zellschatten erscheinen.

Nach Ablauf der entzündlichen Reaktion.

119	20	70.	Linker Oberschenkel	Leichte Pigmentierung.	Z. T. wenig, z. T. sehr stark verbreitert, bis auf das 3—4fache, nach unten Sprossen treibend, die Sprossen aus kleinen, dicht gestellten jungen Zellen bestehend. Überall reichliche normale Mitosen. Mehrkernige Zellen nur noch ganz vereinzelt. Die Zellen des Rete erscheinen noch etwas groß, im übrigen aber normal. Polymorphismus verschwunden.	Spärliche Rundzellinfiltrate, worunter auch Plasmazellen. Gegenüber den Bildern desselben Falles aus früheren Reaktionsabschnitten findet man auffallend häufig mehrkernige Fibroblasten und Endothelzellen. Auch in den Gefäßmuskelzellen kleinerer Arterien und in den Fettzellen tritt Mehrkernigkeit auf. In den Chromatophoren reichlich Pigment.

weiteres aus dem Kurvenbilde. Da der zeitliche Reaktionsablauf ziemlich erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist, so hätte eine Einteilung nach absoluten Zeitwerten (1. Tag, 15. Tag, 30. Tag usw.) ein ganz irrtümliches Bild ergeben.

Fixierung in Alkohol und in Zenker-Eisessig.

Färbung mit Hämalaun-Eosin, Methylgrün-Pyronin, nach *van Gieson*, *Weigert*.

Aus der tabellarischen Zusammenstellung ergibt sich folgendes:

Gebiet der 1. Welle: Die Untersuchungen erstrecken sich ausschließlich auf den 1.—2. Tag nach der Bestrahlung, zu welcher Zeit die klinischen Erscheinungen in der Regel schon ihren Höhepunkt erreicht haben. In allen untersuchten 4 Fällen sind die in der Epidermis feststellbaren Veränderungen gering und kaum mit Sicherheit zu verwerten. Vereinzelte Siegelringzellen und Zellen mit pyknotischen Kernen können Kunstprodukte darstellen. In Fall 27 scheint eine leichte diffuse Schwellung sämtlicher Zellen zu bestehen. Die Epidermis deutlich etwas verbreitert. In 3 von 4 Fällen in der Basalschicht vereinzelte Mitosen, in Fall 27 etwas reichlicher und auffallend herdweise. Einzelne Mitosen erscheinen völlig normal, andere dagegen zeigen ausgesprochene Abweichungen von der Norm, vor allem Pyknose, d. i. Verklumpung der Chromosomen, Verlagerung derselben, verzögertes Auseinanderweichen bei der Bildung der Tochtersterne, so daß dadurch pseudoamitoseartige Bilder entstehen. Ganz vereinzelt zweikernige Zellen, wie sie später beschrieben werden.

In der Cutis regelmäßig nicht sehr erhebliche, aber unzweifelhafte Vermehrung der perivasculären Rundzellen, welche in den Fällen 110 und 127 bis zur Bildung dichterer Infiltrate sich steigert. Deutliches Ödem des Papillarkörpers ebensowenig wie der Epidermis. Die Gefäße, besonders diejenigen des Papillarkörpers mehr oder weniger erweitert, ihre Elemente morphologisch und tinktoriell normal. An den Haarbälgen nichts besonderes, nur in einem Fall ziemlich reichlich Leukocyten in der bindegewebigen Hülle. Dagegen an den Schweißdrüsen Veränderungen, welche mit Regelmäßigkeit in allen Fällen angetroffen wurden und eine geradezu pathognomonisches Zeichen für dieses Stadium der Reaktion zu bilden scheinen, das sind mehr oder weniger reichliche Infiltrate von polynucleären Leukocyten im Interstitium der Drüsen (Abb. 2). Die Leukocyten zum kleinen Teil in den

Gefäßen, zum größeren Teil um sie herum und zwischen den einzelnen Drüsenschläuchen. Einzelne Drüsengruppen von Leukocyten ganz vollgepfropft. An den Drüsenzellen selbst nichts Bemerkenswertes: normal, gefärbt, ihr Verband nirgends gestört.

In der Literatur wird der 1. Welle, dem Primärerythem, ganz allgemein nicht die Bedeutung einer echten Entzündung zuerkannt, sondern das Phänomen wird als eine angioneurotische Reaktionserscheinung der Gefäße auf die Bestrahlung aufgefaßt, welche von der eigentlichen Reaktion der Gewebe unabhängig ist, und nur eine besondere Irritabilität der Hautgefäße anzeigt [*Brauer* [1]), *Schmidt* [2]).] Unsere histologischen Befunde sprechen im Gegensatz dazu dafür, daß die Gefäßerweiterung nicht das einzige Symptom darstellt, sondern daß histologisch daneben unzweifelhaft Zeichen echter Entzündung auftreten. Als solche müssen wir nicht nur die Rundzellinfiltrate um die Gefäße auffassen, sondern vor allem auch die Leukocyteninvasion der Schweißdrüsen. Die Ursache der Entzündungserscheinungen ist allerdings nicht klar. Die zelligen Alterationen in Epidermis und Cutis sind zu wenig ausgesprochen, als daß sie als der Sitz der Schädigung angesprochen werden könnten (am auffallendsten sind die pathologischen Mitosen). Einzig das Schweißdrüsenbild deutet auf eine besondere, vermutlich aber nicht die einzige Lokalisation der Strahlenwirkung im Bereich des Schweißdrüsenparenchyms hin.

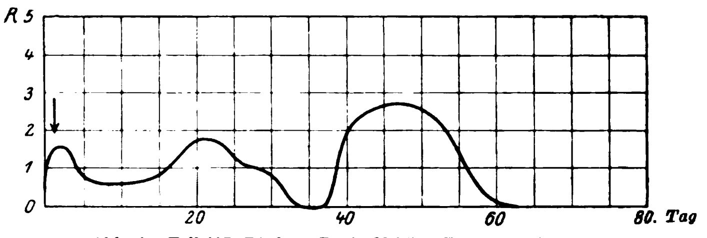


Abb. 1. Fall 107, Rücken, Dosis 20 Min., Feldgr. 4×4 cm [3]).

Wir müssen vorerst unentschieden lassen, ob es sich bei der 1. Welle um die entzündliche Wirkung toxischer, unter der Bestrahlung auftretender Substanzen handelt oder um primäre, aber nicht oder nur schwer nachweisbare Zellschädigungen. Die Annahme einer ausschließlichen Gefäßnervenwirkung bedeutet aber ein völlig unbegründetes Präjudiz.

Auch im klinischen Bild der 1. Welle habe ich bei meinen experimentellen Bestrahlungen keine besondere angioneurotische Komponente herauslesen können. Es läßt sich zwar nicht bestreiten, daß Angioneurotiker häufig rel. intensive Reaktionen aufweisen. Darin liegt aber nichts so außerordentlich Besonderes, denn die erhöhte Gefäßreaktion ist beim Angioneurotiker ein generelles Symptom, das sich auch bei anderen Reaktionen, so z. B. beim Lichterythem manifestiert. Die Frühreaktion wird wegen ihres stärkeren klinischen Hervortretens beim Angioneurotiker am leichtesten erkannt bzw. am wenigsten übersehen. Sie wird aber mit derselben Regelmäßigkeit, wennschon klinisch schwächer ausgebildet, auch bei nicht angioneurotischen Individuen angetroffen. Hierauf hat u. a. schon *Brauer* hingewiesen. Histologisch fand ich bei einem Fall von sehr kräftigem, mit schmerzhafter Schwellung der Haut verbundenem Früherythem nach Acne-

[1]) *Brauer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 12.

[2]) *H. E. Schmidt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 24.

[3]) R_1: Spur Rötung; R_2: schwache Rötung; R_3: kräftige Rötung; R_4: sehr starke Rötung; R_5: Rötung und Schwellung; R_6: Crosion.

bestrahlung bei einer Patientin mit ausgesprochenen Basedowsymptomen und kräftiger angioneurotischer Reaktion der Haut ein Bild, das den oben beschriebenen vollkommen identisch war und in welchem wiederum die Leukocyteninfiltration der Schweißdrüsen ein besonderes Merkmal bildete.

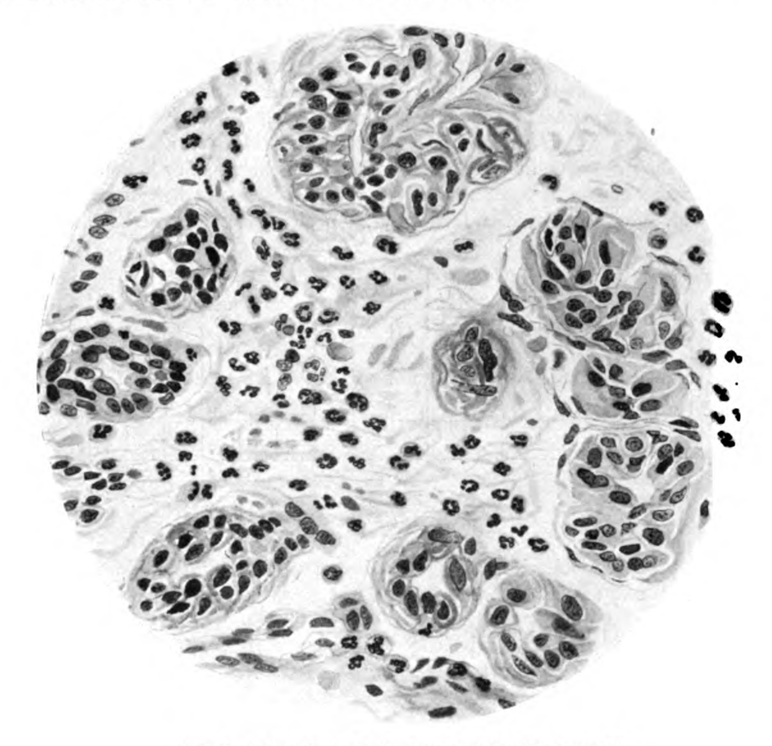


Abb. 2. Fall 110, 1. Welle, 2. Tag, Schweißdrüsenbild.

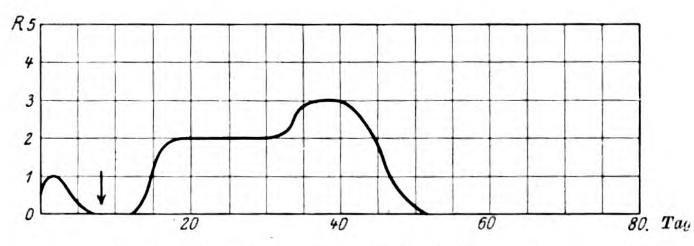


Abb. 3. Fall 130, Brust, Dosis 20 Min., Feldgr. 4×4 cm.

Intervall zwischen 1. und 2. Welle: Es dokumentiert sich klinisch durch Nachlassen oder völliges Verschwinden der Rötung, an deren Stelle häufig eine mehr oder weniger kräftige Pigmentierung getreten ist. Untersucht wurden in diesem Reaktionsstadium 3 Fälle. Bei allen konnten weder in der Epidermis, noch in der Cutis nennenswerte Veränderungen festgestellt werden: keine Mitosen, dagegen wie schon bei der 1. Welle, vereinzelte zweikernige Zellen.

Gebiet der 2. Welle: Sie erscheint als Rötung, die entweder isoliert durch ein rötungsfreies Intervall von der 1. Welle abgegrenzt auftritt, oder mit jener mehr oder weniger kontinuierlich zusammenhängt. Im Reaktionsverlauf dokumentiert sie sich auch in letzterem Falle häufig durch eine plötzliche Zunahme des Rötungsgrades. Es liegen aus diesem Stadium 4 Excisionen vor, eine nach einer Bestrahlung von 20, die 3 anderen von 30 Minuten. Die Veränderungen sind in allen 4 Fällen dem Wesen nach dieselben: Epidermis etwas verschmälert, manchmal nur 2- bis 3reihig. Zellelemente zum Teil normal gefärbt, in der Basalschicht meist kräftig pigmentiert. Häufig prächtige Melanoblastenfiguren. Auffallend ist folgendes:

1. Ein in den verschiedenen Präparaten wechselnder, aber doch überall mehr oder weniger deutlich ausgesprochener Polymorphismus der Zellen, besonders in bezug auf die Größe der Kerne. Das fällt häufig schon bei schwacher Vergrößerung auf. Neben normalen Kernen finden sich größere, welche im übrigen

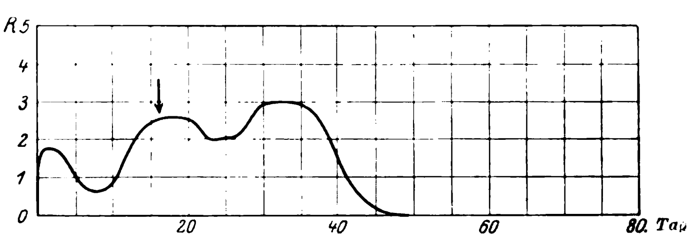


Abb. 4. Fall 129, Oberschenkel, Dosis 30 Min., Feldgr. 4 × 4 cm.

strukturell und färberisch sich kaum von ihnen unterscheiden. Bemerkenswert ist bloß die Größe der Nucleolen und das kräftig gefärbte und etwas plumpe Chromatingerüst.

2. Das außerordentlich zahlreiche Auftreten von 2-, 3- bis vielkernigen Zellen (Abb. 5). Diese unterscheiden sich tinktoriell in keiner Weise von den einkernigen. Morphologisch ergeben sich je nach dem Kerngehalt mehr oder weniger starke Größenabweichungen. Bei den 2kernigen Zellen liegen die Kerne häufig einander dicht an, bei vielkernigen bilden sie einen in der Mitte der Zelle gelegenen oder auch dieselbe völlig ausfüllenden Haufen. Die Kerne einer Zelle haben zum Teil alle dieselbe Größe, zum Teil bestehen mehr oder weniger ausgesprochene Größenunterschiede. Neben abnorm großen Kernen sieht man auch kleine bis kleinste Kernrudimente. Diese Mikrokerne sind hämatoxylinblau gefärbt und enthalten zuweilen ein kleines Kernkörperchen. Sie liegen in der Einzahl oder in der Mehrzahl in der Umgebung der großen Kerne, manchmal dicht an denselben und machen den Eindruck, wie wenn sie eben abgeschnürt worden wären. Im Gegensatz zu den häufig strukturlosen kleinen Kernen sind die größeren durchaus normal gebaut, mit normal gefärbtem Chromatingerüst und 2, häufig auch mehr Nucleolen. Einzelne Zellen weisen Veränderungen auf, welche wie der Beginn einer direkten amitotischen Teilung aussehen: Stäbchen- und Hantelform eines oder mehrerer Kernkörperchen; Einschnürung der Kernmasse oder häufiger Auftreten einer oder mehrerer scheidewandeartiger Septen oder Septenabschnitte. Auf die Deutung dieser Bilder werde ich weiter unten noch einmal eintreten. Das Protoplasma der 1- und mehrkernigen Zellen ist in der Regel nicht verändert, zeigt nirgends vacuoläre oder hydropische Beschaffenheit oder Eosinophilie, wie man das zuweilen auf der Höhe der 3. Welle antrifft. Die mehrkernigen Zellen finden sich in allen Schichten der Epidermis, von der Basal- bis hinauf in der Körnerschicht, in letzterer allerdings nur spärlich.

Neben den mehrkernigen Zellen finden sich — allerdings nur sehr spärlich — Karyokinesen, und zwar ausnahmslos pathologische Formen: am häufigsten pyknotische Muttersterne mit plumpen, zum Teil völlig verklumpten Chromosomen. Relativ oft rudimentäre Sterne mit atypisch gelagerten oder völlig versprengten Schleifen. Mehrpolige Mitosen habe ich nie angetroffen.

Sowohl Polymorphismus als auch Mehrkernigkeit sind nicht immer gleichmäßig im ganzen Schnitt ausgebildet, sondern häufig herdweise. Zwischen stark

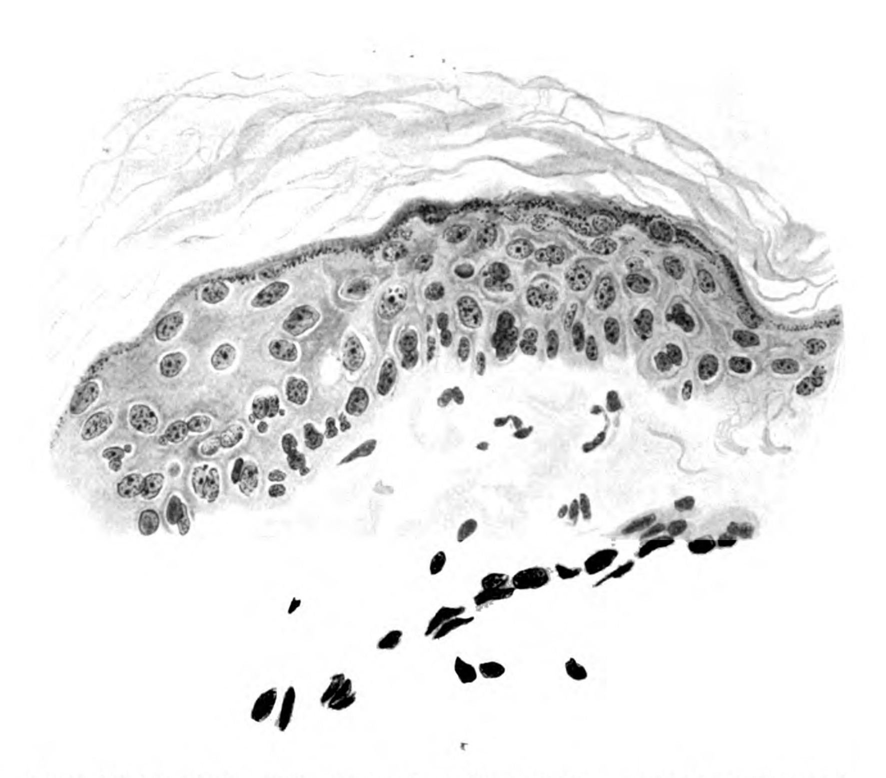


Abb. 5. Fall 119, 2. Welle, 23. Tag, Größenpolymorphismus der Kerne und Mehrkernigkeit, auch Mikrokerne.

alterierten Partien mit massenhaft mehrkernigen Zellen, so daß sie gegenüber den einzelligen numerisch erheblich überwiegen, finden sich immer wieder solche mit fast normalen-Verhältnissen.

Die beschriebenen Veränderungen sind in den Fällen 119 und 124 sehr ausgesprochen, in den Fällen 125 und 129, obwohl beide eine um 50% höhere Dose erhalten haben, viel geringer. Individuelle Faktoren müssen demnach auf den Grad der cellulären Reaktion einen nicht unerheblichen Einfluß haben.

Die Veränderungen in der Cutis sind im Gegensatz zu denjenigen in der Epidermis sehr geringfügig, fast noch geringfügiger als bei der 1. Welle. Spärliche

perivasculäre Rundzellinfiltrate, vereinzelte Fibroblasten und Endothelzellen von Capillaren scheinen etwas gebläht. In Fall 119 treten auch echte, anscheinend normale Mitosen in Endothelzellen auf. Die größeren Gefäße erscheinen völlig normal. In den Follikeln dieselben Veränderungen wie in der Epidermis, am ausgesprochensten und häufig noch ausgesprochener als in der Epidermis in der loberen Partie des Follikeltrichters. An den Schweißdrüsen zum Teil nichts Pathoogisches, auch die Leukocyteninfiltrationen verschwunden. Einzelne Drüsenschläuche fallen auf durch Unordnung in der Lagerung der Zellen, unter welchen, wennschon selten, auch mehrkernige Elemente auftreten. Elastisches und kollagenes Gewebe o. B.

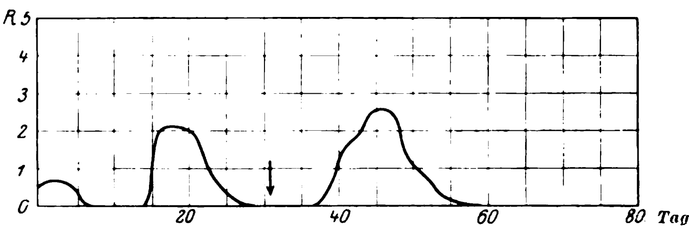


Abb. 6. Fall 129, Oberarm, Dosis 20 Min., Feldgr. 4 × 4 cm.

Das Intervall zwischen 2. und 3. Welle: kann entweder vollkommen rötungsfrei sein, oder aber es dokumentiert sich bei konfluierten Wellen häufig als ein Rötungsminimum zwischen einer meist schwächeren (2. Welle) und einer stärkeren Kulmination (3. Welle).

Die wenigen in diesem Stadium untersuchten Fälle zeigen durchwegs eine Verschmälerung der Epidermis; die allerdings zum Teil kompensiert wird durch eine Hypertrophie der Zellen. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen diese Partien der Epidermis auffallend kernarm. In allen Fällen finden sich mehr oder weniger zahlreich die 2- und mehrkernigen Zellen, worunter auch solche mit kleinen Kernrudimenten. Gegenüber den Veränderungen auf der Höhe der 2. Welle, erscheint der Größenpolymorphismus noch ausgesprochener. Bei den etwas intensiver bestrahlten Fällen (mit 30 Minuten) sind die Kerne häufig gebläht, chromatinärmer und zuweilen sehr stark vergrößert. Mitosen sind außerordentlich spärlich und dann in der Regel pathologisch alteriert. In den Zellen der Basalschicht fast durchwegs kräftiger Pigmentgehalt.

In der Cutis zeigen jene Fälle, welche auch klinisch rötungsfrei waren (125, 127, 129, 130) keine deutlichen entzündlichen Veränderungen; in den Fällen mit Rötung leichtes Ödem im Papillarkörper und lockere perivasculäre Rundzellinfiltrate. Fibroblasten und Endothelzellen zum Teil normal, zum Teil etwas gebläht, außerdem, wennschon selten, jetzt auch mehrkernige Elemente wie in der Epidermis. An den epithelialen Gebilden (Haarbälgen, Schweißdrüsen) ähnliche Veränderungen wie an der Epidermis.

Gebiet der 3. Welle: Betrachtet man zunächst die schwächeren Reaktionen (Fall 119, 121, 125), so ergibt sich gegenüber den Veränderungen bei der 2. Welle kein wesentlicher Unterschied (Abb. 8). Polymorphismus und Mehrkernigkeit sind nur ausgesprochener; Epidermis häufig noch stärker verschmälert, manchmal auch infolge der Größenzunahme der Zellen verbreitert. Die Vielkernigkeit erreicht stellenweise einen excessiven Grad, so daß jede, oder wenigstens jede 2. Zelle 2- und mehrkernig ist. Die Kerne sind zum Teil noch normal gebaut und gefärbt, zum Teil erscheinen sie chromatinarm wie ausgelaugt mit meist großem Nucleolus;

hydropisch degenerierte Elemente, wie man sie bei intensiveren Bestrahlungen antrifft, fehlen in der Regel vollständig. Zuweilen stößt man auf Partien, wo die Epidermis bei völlig intakter Hornschicht maximal verdünnt ist, nur noch

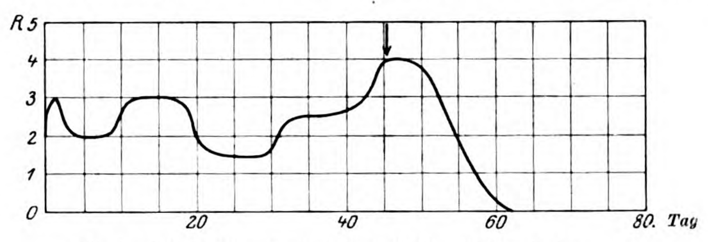


Abb. 7. Fall 78, Oberschenkel, Dosis 35 Min., Feldgr. 4×4 cm.

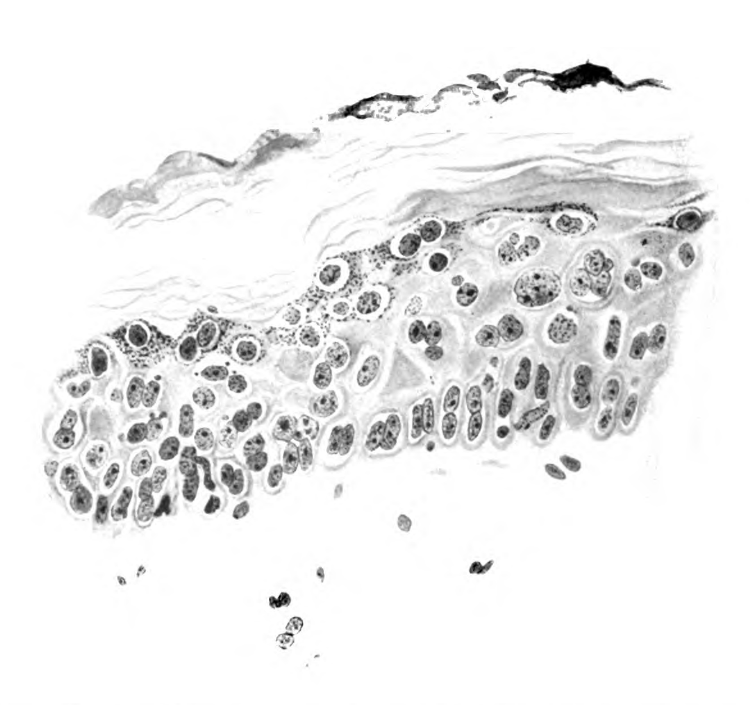


Abb. 8. Fall 119, 3. Welle, 47. Tag Polymorphismus, Mehrkernigkeit. Mikronuclei (s. auch Abb. 5).

aus 1—2 Zellenlagen besteht, und durch die gleichzeitige Erweiterung der Intercellularspalten wie in Auflösung begriffen erscheint. An solchen Stellen findet man zuweilen auch eindringende Wanderzellen, die im übrigen vollständig fehlen.

Auffallend gegenüber den Veränderungen in früheren Stadien ist das vermehrte Auftreten von echten Mitosen, normalen und degenerativen, vor allem in der

Umgebung der Auflösungsherde, und im Zusammenhang mit dieser Erscheinung das Auftreten von Regenerationszonen (Fall 126). Der Vorgang erfolgt in der Weise, daß sich von der Basalschicht aus eine junge Zellplatte unter das polymorphzellige Stratum Malpighi schiebt, und dasselbe gewissermaßen abhebt. Die regenerierten Partien sind immer mehr oder weniger stark verbreitert; sie bestehen aus relativ kleinen normalgefärbten Zellen, enthalten zum Teil reichlich normale Mitosen, während mehrkernige Zellen fehlen oder nur ganz vereinzelt (bei Fall 102 in Form riesenzellartiger vielkerniger Gebilde angetroffen werden (Abb. 10). Zuweilen findet man sie nur im Stratum granulosum.

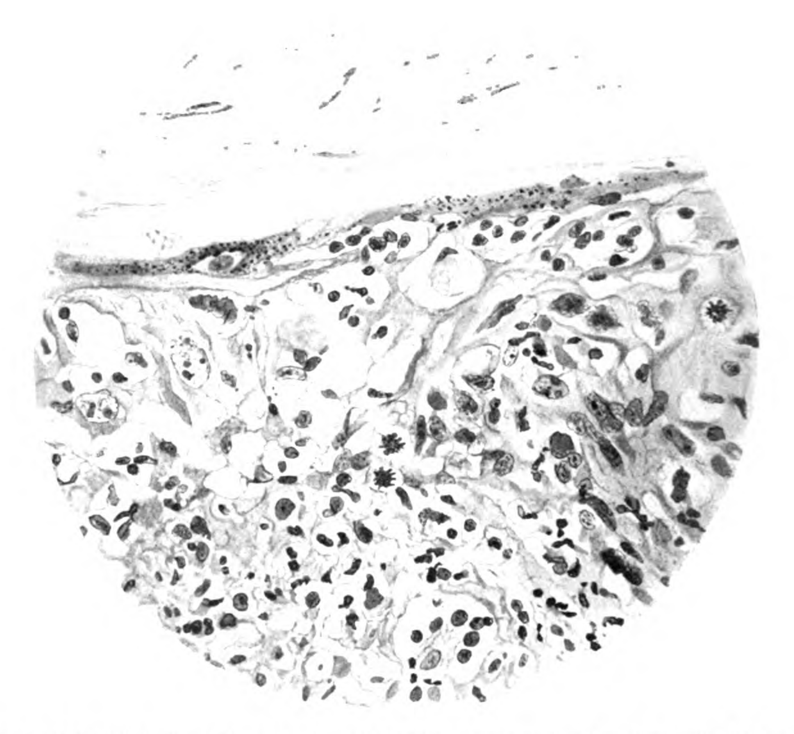


Abb. 9. Fall 78, 3. Welle, 45. Tag. Randgebiet eines Einschmelzungsherdes mit normalen Mitosen.

Im Gebiet der Regenerationszone ist die Epidermis mehr oder weniger stark verbreitert. Der Ablauf der Vorgänge ist kein gleichmäßiger, sondern örtlich wechselnd, so daß auf dem Höhepunkt der Reaktion in Auflösung begriffene verschmälerte Partien mit frisch regenerierten und verbreiterten abwechseln.

Bei intensiveren Reaktionen wie bei Fall 78 ist das Moment des akuten Zelluntergänges viel ausgeprägter (Abb. 9), hier kommt es zu einer mehr oder weniger schweren Entartung der Zellen, die bis zur regressiven Umwandlung in amorphe hyaline Schollen führt. Partien, welche vor dem Untergang stehen, fallen auf durch die starke hydropische Blähung der Zellen, vor allem der Kerne, welche arm an Chromatin sind und häufig wie große Vakuolen aussehen. Mehrkernige Zellen kommen auch reichlich vor und sind ebenfalls stark gebläht. In der Einschmel-

zungszone erreicht die hydropische Blähung und Deformierung der Kerne einen maximalen Grad. Zugleich verwandelt sich die ganze Epithelpartie in ein homogenes eosinrotes hyalines Band, in welches Wanderzellen eindringen. Dem Untergang folgt bei den angewendeten Dosen stets auf dem Fuß eine sehr intensive Regeneration. Unmittelbar in der Nachbarschaft der nekrotischen Zone, ja noch in ihr selbst, sieht man echte Mitosen in oft erstaunlicher Menge auftreten (Abb. 9). Das Ergebnis dieser Teilungstätigkeit ist eine verbreiterte zellreiche Epidermis,

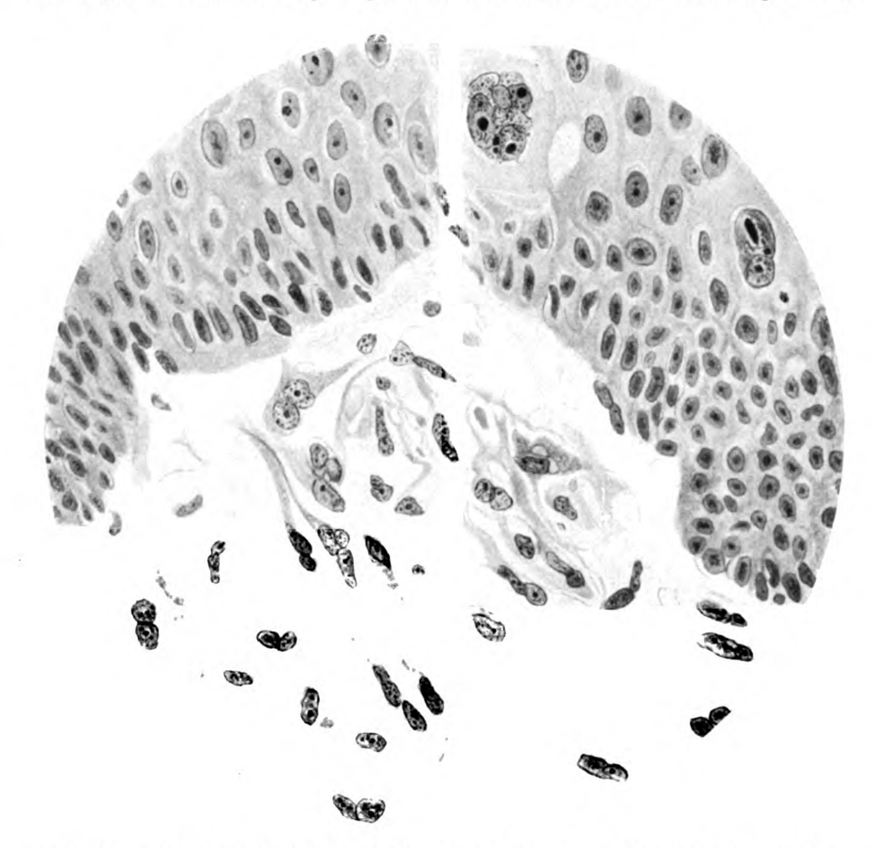


Abb. 10. Fall 102, 3. Welle, 55. Tag. Mehrkernige Fibroblasten und Endothelzellen; in der Epidermis zwei isolierte mehrkernige Zellen.

deren Breite oft das Vielfache der Norm beträgt und sämtliche Schichten auch des Stratum granulosum umfaßt, welches eine Mächtigkeit bis zu 5 und 6 Zelllagen aufweisen kann. Mehrkernige Zellen sind nicht mehr, oder doch nur vereinzelt anzutreffen. Die neugebildeten Zellen haben nicht immer völlig normales Aussehen, sie erscheinen vielmehr häufig etwas hypertrophisch und chromatinarm. Die aktive Teilungstätigkeit hat nur eine beschränkte Dauer, denn mit zunehmender Entfernung von der Einschmelzungszone nimmt die Zahl der Mitosen rasch ab.

Die Veränderungen in der Cutis erscheinen bei schwacher Vergrößerung auffallend gering, besonders im Hinblick auf die in der Regel kräftige Rötung in

diesem Stadium. Sie beschränken sich auf lockere perivasculäre Infiltrate und auf ein leichtes Ödem und nehmen nur im Gebiet der Einschmelzungszone stärkeren Grad an. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß die charakteristischsten Veränderungen morphologische Alterationen an den Zellen darstellen. Dies betrifft vor allem die Fibroblasten und die Endothelzellen der Capillaren. Diese sind vergrößert, der Kern blasig, epitheloid mit großen Kernkörperchen, einige Zellen enthalten 2 und mehr anscheinend amitotisch entstandene Kerne. Manchmal sind die mehrkernigen Zellen sehr reichlich (Fall 126, 78, 102; Abb. 10 u. 11), stets findet man neben veränderten Elementen auch anscheinend völlig normale.

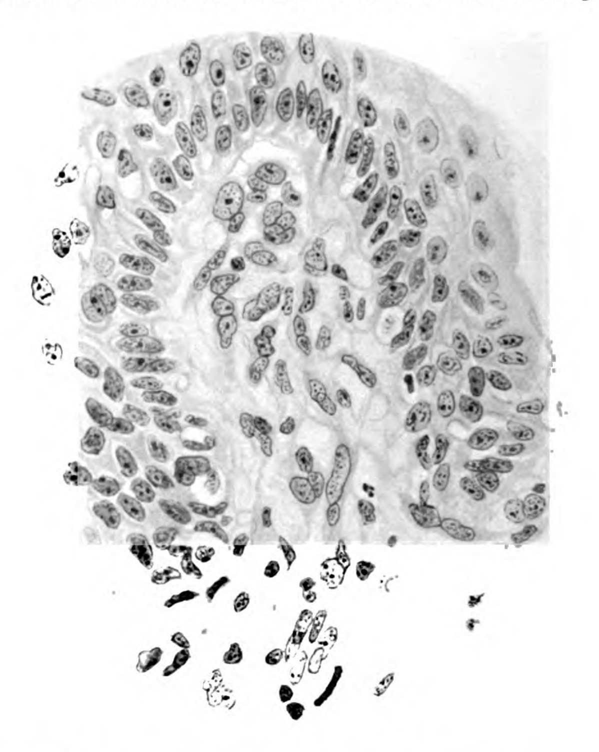


Abb. 11. Fall 78, 3. Welle, 45. Tag. Mehrkernige Fibroblasten.

Von den übrigen mesodermalen Elementen weisen in einzelnen Fällen die Muskelzellen in der Media kleinerer Arterien und Venen (Abb. 12) sowie die Fettzellen des Fettgewebes Vielkernigkeit auf (Abb. 13). Besonders in Fall 126 konnte man reichlich mächtige 4-, 5- und mehrkernige Fettzellen mit großen runden Kernen antreffen, Bilder, die an die Flemmingsche Wucheratrophie erinnern. Die elastischen Fasern sind auch in der Nachbarschaft untergehender Epidermispartien völlig normal, die kollagenen Fasern zuweilen etwas gequollen.

An den Haarbälgen finden sich bei niedrigen Dosen häufig keine ausgesprochenen Veränderungen, zuweilen ein starker Zellreichtum, bei höheren Dosen manchmal Untergang des bulbären Abschnittes und cystische Erweiterung der Haarbalgmündung.

Die Schweißdrüsen sind zum Teil wenig verändert, einzelne Schläuche enthalten polymorphe und auch mehrkernige Zellen (Abb. 14) oder fallen auf durch eine starke Unordnung der Zellverbände, wieder andere erscheinen ganz ungewöhnlich zellreich, so daß die Struktur der Drüse dadurch völlig verwischt wird. Solche Erscheinungen sind wohl wie in der Epidermis als Regenerationsvorgänge zu deuten. Das Nebeneinander von völlig normalen und zum Teil schwer geschädigten Elementen (stark hydropisch geblähte mehrkernige Zellhaufen) ist in bezug auf die Schweißdrüsen besonders augenfällig.



Abb. 12. Fall 119. Nach Ablauf der klin. Reaktion, 70. Tag Arterie mit mehrkernigen und degenerierten Muskelzellen.

Die beschriebenen Veränderungen gehen im allgemeinen der Dosis parallel, zeigen aber auch zwischen den einzelnen Fällen relativ große individuelle Unterschiede (z. B. Fall 126, 123). In den Fällen 119, 121, 125 sind die Veränderungen sehr unbedeutend, während der gleich bestrahlte Fall 126 und die mit höheren Dosen bestrahlten Fälle 78, 102 starke Zellaltera-

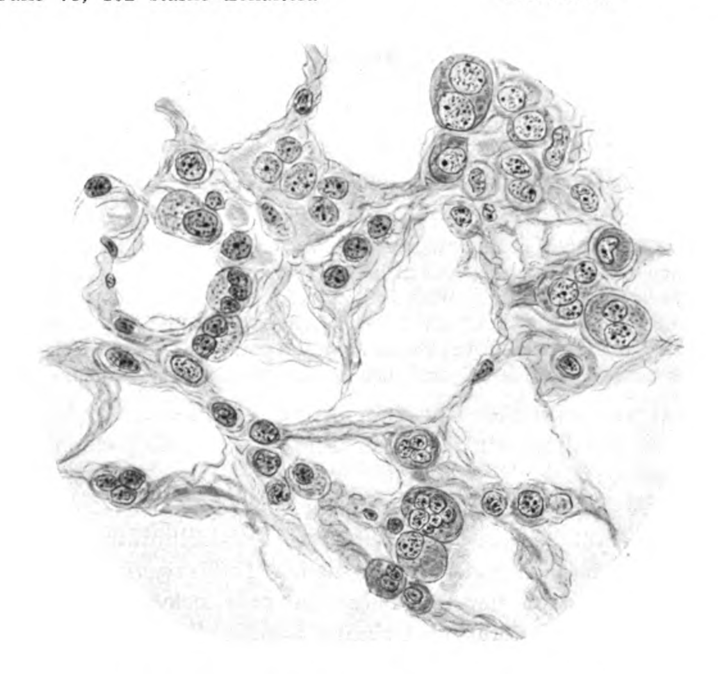


Abb. 13. Fall 126, 3. Welle, 51. Tag mehrkernige Fettzellen.

tionen aufweisen. In den letzten 2 Fällen treten unter den Elementen der Infiltrate auch vereinzelte Plasmazellen auf, die in den übrigen Bildern bisher völlig vermißt wurden.

Reaktionsabschnitt nach Ablauf der 3. Welle (Abb. 15). Der klinische Verlauf der Reaktion nach Überschreiten des Höhepunktes der 3. Welle besteht in einem allmählichen Abblassen der Rötung, häufig verbunden mit einer mehr oder weniger intensiven Abschuppung. Gleichzeitig entwickelt sich eine individuell wechselnde Pigmentierung, welche an Intensität allmählich zunimmt und in der Regel monate-, häufiger jahrelang bestehen bleibt. Unter meinen experimentellen Bestrahlungen habe ich bisher unmittelbar nach Rückgang der Reaktion nur einmal eine Excision gemacht, und zwar bei Fall 119, der schon auf der Höhe der 2. und 3. Welle histologisch untersucht worden war und cytologisch außerordentlich ausgeprägte Veränderungen aufgewiesen hatte. Dem Befund kommt dadurch ein besonderes Interesse zu. Das Präparat zeigt eine verbreiterte, im übrigen normale Epidermis mit normal gefärbten Zellelementen, worunter, im Gegensatz zu früheren, nur noch eine ganz verschwindend kleine Anzahl 2kerniger Zellen anzutreffen ist. Auffallend ist die jetzt viel geringere Pigmentierung der Basalzellen im Vergleich zur 3. und vor allem zur 2. Welle.

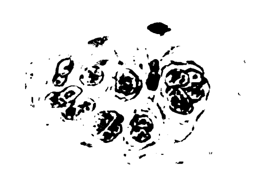


Abb. 14. Schweißdrüsenacinus mit mehrkernigen Zellen.

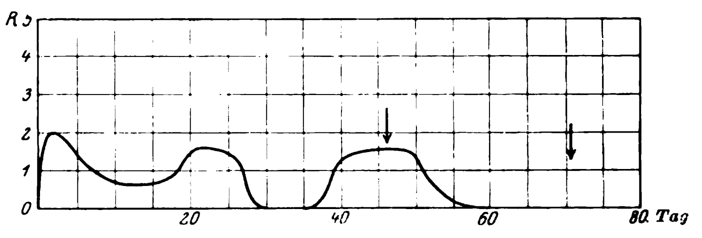


Abb. 15. Fall 119, Oberschenkel, Dosis 20 Min., Feldgr. 4 × 4 cm.

In der Cutis finden sich spärliche Infiltrate von Rund- und einzelnen Plasmazellen, daneben aber sehr zahlreiche mehrkernige Fibroblasten und Endothelzellen; ja selbst vielkernige Fett- und Muskelzellen. Die letzteren Veränderungen waren beim selben Fall im Zeitpunkt der 2. Welle noch vollständig und auch zur Zeit der 3. Welle nur in sehr mäßigem Grade ausgesprochen. Sie müssen sich demnach erst später nach Ablauf der eigentlichen Reaktion entwickelt haben.

Fassen wir nochmals das Ergebnis der Untersuchungsreihe zusammen, so erhalten wir folgendes Bild vom histologischen Verlauf der Röntgenreaktion:

Schon 24 Stunden nach der Bestrahlung treten Veränderungen auf, welche bestehen in perivasculären Rundzellinfiltraten, Gefäßerweiterungen und in einer interstitiellen Infiltration der Schweißdrüsen, seltener auch der Haarbälge mit polynucleären Leukocyten. Ausgesprochene Zellalterationen finden sich in diesem Stadium noch nicht. Ich notiere nur den gelegentlichen Befund von zweikernigen Zellen und von normalen und pathologischen Mitosen in der Epidermis.

In den folgenden Tagen verschwindet mit der Rötung auch die Entzündung, die morphologischen Verhältnisse nähern sich wieder fast vollkommen der Norm, dagegen scheint die Teilungstätigkeit in der Epidermis vollständig erloschen. Zuweilen entwickelt sich in der Basalschicht eine mehr oder weniger kräftige Pigmentierung.

Mit dem Erscheinen der 2. Rötungswelle, etwa zwischen 10. und 20. Tag, treten in der Epidermis charakteristische Veränderungen auf: Unregelmäßigkeit in der Größe der Zellen, besonders der Kerne (Größenpolymorphismus) und vor allem Mehrkernigkeit (2- bis vielkernige Zellen). Beide Veränderungen können im Reaktionsbild diskret zurücktreten, häufig aber beherrschen sie es völlig. Die Mehrkernigkeit kann so ausgesprochen sein, daß fast jede 2. Zelle 2 und mehr Kerne und Kernrudimente enthält.

In der Cutis finden sich ähnliche Vorgänge wie in der Epidermis in diesem Stadium der Reaktion nur an den epithelialen Gebilden, Haarbälgen und Schweißdrüsen; im übrigen sind die Veränderungen sehr geringfügig und beschränken sich auf lockere Rundzellinfiltrate. Ausgesprochene morphologische Veränderungen an den Zellen, auch Gefäßalterationen, fehlen zumeist vollständig.

Im Intervall zwischen 2. und 3. Welle bleibt das Bild ungefähr dasselbe. Die Breite der Epidermis nimmt allmählich ab. Die Verschmälerung wird dagegen zuweilen kompensiert durch eine Hypertrophie sämtlicher Zellen.

Im Gebiet der 3. Welle tritt mit einem stärkeren Anschwellen der entzündlichen Rötung ein kritischer Wendepunkt ein: Die Breite der Epidermis nimmt noch mehr ab, die Interzellulärspalten erweitern sich, die Zellen schwellen an, der ganze Zellverband scheint in Auflösung. In diesem Augenblick setzt von anscheinend noch intakten Elementen der Basalschicht aus eine intensive Reaktion ein, die polymorphen und mehrkernigen Zellen verschwinden und überall treten normale Mitosen auf. Es entsteht auf diese Weise an Stelle der degenerierten eine junge, aus normalen Zellen sich aufbauende Epitheldecke.

Bei stärkeren Reaktionen ist das Bild noch kontrastreicher. Die Epidermiszellen zeigen neben Größenpolymorphismus und Vielkernigkeit noch ausgesprochene Zeichen einer schweren Degeneration, in Form starker hydropischer Blähung bis zum völligen Unkenntlichwerden sowohl der einkernigen wie der mehrkernigen Zellen. Auf diese Weise kommt es zu meist unregelmäßig fleckförmigem Untergange ganzer Epidermispartien. Auch hier folgt aber der Zerstörung sofort die Regeneration.

Während in der Epidermis damit ein Degenerationsprozeß zum Abschluß gelangt, der morphologisch schon zur Zeit der 2. Welle eingesetzt hat, sehen wir an den Elementen der Cutis ähnliche Vorgänge,

erst später im Verlauf der 3. Welle einsetzen und auch nach Ablauf der entzündlichen Reaktion sich noch weiter entwickeln. Das ist eine mehr oder weniger ausgesprochene Blähung von Fibroblasten und Endothelzellen, vor allem aber das Auftreten von 2-, 3- und mehrkernigen Elementen, genau wie in der Epidermis. Die Veränderungen sind in den einzelnen Fällen sehr verschieden ausgeprägt; wo sie aber stärker entwickelt sind, ziehen sie sofort die Aufmerksamkeit auf sich. Die eigentlichen entzündlichen Veränderungen in der Cutis sind besonders im Gegensatz zur oft intensiven Rötung geringgradig und nur dort ausgeprägter, wo in der Epidermis Auflösungszonen sich entwickeln. Veränderungen an den Gefäßen der Cutis sind mit Ausnahme der schon erwähnten zellulären Alteration in meinen Reaktionsbildern nicht anzutreffen. Jedenfalls fehlen Erscheinungen von Thrombosierung kleinerer Gefäße und von Vakuolisierung der Endothel- und Muskelzellen, wie sie frühere Autoren beschrieben haben, vollständig. Auch das elastische und kollagene Gewebe erleidet während der Reaktion keine nachweisbaren Veränderungen.

II.

Die bisherigen Ausführungen beziehen sich auf jene Form des Reaktionsverlaufes, welchen ich den dreiwelligen Reaktionstypus genannt habe. Die Voraussetzung für seine Entstehung scheint in besonderen Verhältnissen zu liegen, deren Wesen und Bedeutung mir zur Zeit noch nicht völlig klar sind, wobei aber vermutlich Dosis und Feldgröße die Hauptrolle spielen.

Beim dreiwelligen Reaktionsverlauf liegt das Reaktionsmaximum durchschnittlich in der 6. bis 7. Woche, und zwar, wie zahlreiche Beobachtungen gelehrt haben, sowohl bei ganz schwachen, als auch bei kräftigen Reaktionen, ja selbst solchen, bei welchen es zur Erosion gekommen ist (z. B. Fall 96, Abb. 16, bei welchem nach Ablauf zweier präliminärer Rötungswellen erst am 50. Tage eine intensive Rötung auftritt, welche in den folgenden Tagen sich in ein Erosion umwandelt). Die ganze Reaktion hat demnach eine außerordentlich lange Dauer, welche sich über 2 Monate und selbst darüber hinaus erstreckt.

Sowohl die alltägliche Erfahrung als auch meine späteren experimentellen Untersuchungen sprechen dafür, daß es noch einen andern Reaktionsverlauf gibt. Bei diesem tritt das Reaktionsmaximum schon viel früher, in der 2. oder 3. Woche auf, also im Zeitgebiet der 2. Welle. Die ganze Reaktion — es handelt sich dabei in der Regel um intensive Reaktionen — ist in der 6. und 7. Woche, also dem Zeitpunkt, in welchem die 3. Welle einsetzt, schon stark im Rückgang.

Aus den Rötungskurven solcher Reaktionen geht zunächst hervor, daß dieselben nur 2 Kulminationspunkte besitzen, den 1. am 1. oder

2. Tag, den 2. im Verlauf der 3. Woche. Beim Vergleich der Kurven mit den Kurven 3welliger Reaktionen (Fig. 16 und 17) drängt sich die Vermutung auf, daß wir abgekürzte Reaktionen vor uns haben, bei welchen schon die 2. Reaktionswelle einen so erheblichen Intensitätsgrad erreicht haben muß, daß in ihr der kritische Wendepunkt der Reaktion eintritt. Die 3. Welle fällt dann einfach hinweg. Eine andere Deutung für das unvermittelt plötzliche Zurückgehen des Reaktionsscheitels um fast die Hälfte der Latenzzeit ist fast nicht möglich. Wenn Reaktionszeit

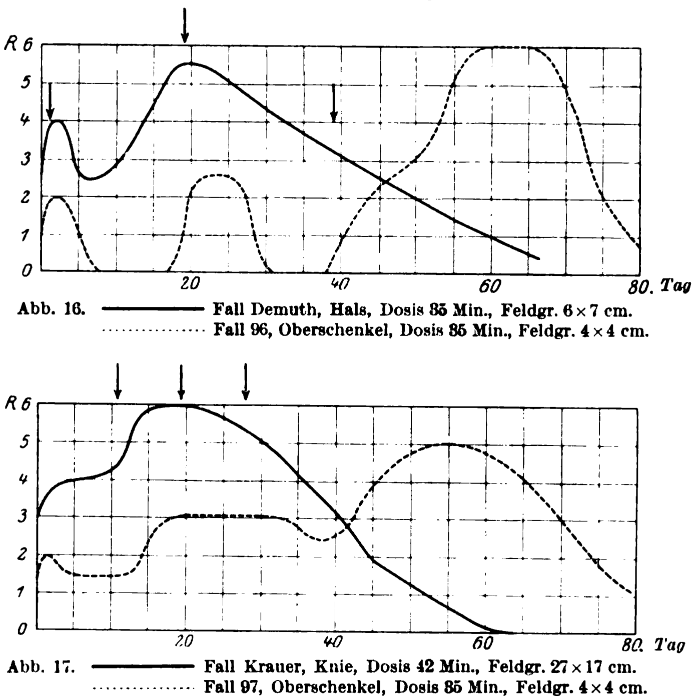


Abb. 16. ——— Fall Demuth, Hals, Dosis 85 Min., Feldgr. 6 × 7 cm.
·········· Fall 96, Oberschenkel, Dosis 85 Min., Feldgr. 4 × 4 cm.

Abb. 17. ——— Fall Krauer, Knie, Dosis 42 Min., Feldgr. 27 × 17 cm.
·········· Fall 97, Oberschenkel, Dosis 85 Min., Feldgr. 4 × 4 cm.

und Latenzzeit in einem direkten Abhängigkeitsverhältnis zueinander ständen, dann müßte bei wachsender Dosis und bei steigender Intensität der Reaktion die Latenzzeit in bezug auf den Scheitelpunkt der Reaktion sich immer mehr verkürzen, so daß alle Übergänge zwischen langer Latenzzeit bei schwachen Reaktionen und kurzer Latenzzeit bei intensiven Reaktionen zu erwarten wären. Das hat man bisher angenommen, es ist aber nicht der Fall. Die Verkürzung der Latenzzeit erfolgt vielmehr sprungweise. Die Reaktionen lassen sich darum einteilen in solche mit langem oder verzögertem Verlauf (mehrwellige Reaktionen) und solche mit abgekürztem Verlauf (2wellige Reaktionen). Wennschon die letzteren in der Regel intensive Reaktionen darstellen, so besteht darin doch keine vollkommene Gesetzmäßigkeit. So konnte

Fall Nr.	Tag	Dosis	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Epidermis	Cutis
Demuth	1.	60 × 6 Al.	Hals	R 3	Keine sicheren Veränderungen. Mitosen fehlen.	Erweiterung der kleineren Gefäße, besonders in der subpapillären Schicht; lockere Rundzellinfiltrate, untermischt mit einzelnen Polynucleären. Reichliche interstitielle Durchsetzung der Schweißdrüsen mit Polynucleären, worunter auch eosinophile Zellen. Keine deutlichen Veränderungen an den Drüsenzellen.
desgl.	19.	desgl.	desgl.	R 5	Stark verschmälert; Kerne und Zellen gebläht. Schlecht gefärbt, vakuolisiert oder pyknotisch. Herdweise ziemlich reichlich 2- und 3 kernige Formen. Intercelluläres Ödem. Am stärksten verändert ist Stratum Malpighi, während Stratum germinat. und granul. noch gut erhalten sind. Fleckweise fast normale Zellen.	Ödem besonders der papillären- und subpapillären Schichten; Fibroblasten zum größten Teil etwas gebläht. Relativ sehr spärliche Rundzellinfiltrate.
desgl.	38.	desgl.	desgl.	Reaktion im Abklingen, Schuppung	Auf das 2—3fache verbreitert; Zellen hypertrophisch, relativ blaß gefärbt. Mehrkernige Zellen fehlen. Auch keine Mitosen.	Starkes Ödem. Spärliche Einlagerungen von Rund- und Plasmazellen. Epitheloide Umwandlung von Fibroblasten und Endothelzellen, worunter auch mehrkernige Elemente (bis 7 kernige) auftreten. Follikel und Schweißdrüsen teilweise vorhanden.
Krauer	11.	70 × 6 Al.	Knie	R 5	Man unterscheidet *Zone A*: Epidermis etwas verbreitert, mit großen hydropischen blaß gefärbten Elementen. Keine Mitosen, aber reichlich 3- und mehrkernige Zellen, besonders in der Basalschicht. *Zone B*: Epidermis in Auflösung, enthält in einer hyalinamorphen Masse nur noch vereinzelte, stark degenerierte Zellen.	Ödem des Papillarkörpers, lockere Rundzellinfiltrate, zu denen sich in der Zone B noch polynucleäre Leukocyten hinzugesellen. In den Schweißdrüsen Polymorphismus der Zellen, reichlich mehrkernige Zellen, vereinzelt auch degenerative Mitosen.

Krauer	19.	desgl.	desgl.	Intensive Rötung, fleckweise Erosionen	*Zone A*: Epidermis in Auflösung, z. T. in ein amorphes hyalines Band verwandelt mit fleckweise noch ganz gut erhaltenen Basalzellen. Daneben Zellen in allen Stadien der hydropischen Nekrobiose, worunter auch mehrkernige. Hornschicht z. T. blasig abgehoben. Mitten im untergehenden Gewebe einzelne, z. T. degenerierte, z. T. normale Mitosen. *Zone B*: Epidermis stark hypertrophisch (2- bis 6fache Breite); Zellen groß, normal gebaut, blaß gefärbt; stellenweise sehr reichlich Mitosen, besonders in der Nähe der Auflösungszone. *Zone C*: Schmale Randzone, welche außerhalb des Strahleneinfallfeldes nur im Bereich der Streustrahlung gelegen hat. Epidermis verschmälert, ausgesprochen „bowenoid" mit polymorphen, häufig 2- bis vielkernigen Zellen, auch vereinzelten echten Mitosen.	Ödem, besonders unter Zone A. Lockere, perivasculäre Infiltrate. Endothelzellen und Fibroblasten hydropisch epitheloid, einzelne mehrkernig. Schweißdrüsen teilweise unverändert, teilweise in Unordnung. Zellhaufen mit polymorphen, hydropischen Zellen. Auch mehrkernige Formen, daneben hyaline strukturlose Zellen von einer fibrinösen Hülle umgeben.
desgl.	28.	desgl.	desgl.	Reaktion im Abklingen, Schuppung	Stark verbreitert (4—6fach), aus normalen, hypertrophischen Zellen bestehend. Mehrkernige Formen sehr selten.	Ödem. Lockere Infiltrate aus Rund- und Plasmazellen. Fibroblasten und Endothelien gebläht, hypertrophisch häufig mehrkernige Zellen und Riesenformen.

ich, wie schon gesagt, wiederholt auch bei 3welligem Reaktionsverlauf Steigerung der Reaktionsgröße bis zur Erosion beobachten (Fall 98, Abb. 16) und andererseits manche 2wellige Reaktion, deren Reaktionsgrad nicht über eine kräftige Rötung hinausging (Fall Demuth, Abb. 16).

Ich gebe im folgenden die Beschreibung der histologischen Bilder von 2 Fällen (Abb. 16 und 17), bei welchen es sich um die aus therapeutischen Gründen (Carcinom) ausgeführte Bestrahlung großer Felder gehandelt hat, so daß mehrere Excisionen vorgenommen werden konnten. Die Reaktion führte beim 1. Fall zu einer sehr kräftigen Rötung, im 2. zur Bildung einer Erosion.

Betrachten wir zunächst den Fall Demuth, so sehen wir am 1. Tag wieder dasselbe Bild, das wir schon früher angetroffen haben: nicht sicher zu deutende Veränderungen an den Epithelzellen, in der Cutis Rundzellinfiltration und dann wieder die charakteristische Leukocytendurchsetzung der Schweißdrüsen. Am 19. Tag, im Höhepunkt der Reaktion, findet man die Epidermis verschmälert, reichlich 2- und 3kernige Zellen und die Zeichen hydropischer Degeneration. Nach 38 Tagen ist bereits Reparation eingetreten, die Epidermis ist stark verbreitert, die mehrkernigen Zellen sind

verschwunden. Im Falle *Krauer*, bei welchem die Reaktion im Gegensatz zum Falle Demuth bis zur Erosion geführt hat, finden wir schon am 11. Tag das Bild, welches wir sonst viel später z. Z. der 3. Welle, zwischen dem 40. und 50. Tag begegnet sind. Das sind Partien mit reichlich mehrkernigen, hydropisch degenerierten Zellen und schon beginnendem Untergang der Epidermis. Am 19. Tag auf dem klinischen Höhepunkt der Reaktion sieht man neben den in Auflösung begriffenen Partien bereits ausgedehnte und durch ihre Mächtigkeit imponierende Regenerationsinseln mit hypertrophischen, im übrigen normalen Zellen und reichlichen normalen Mitosen, besonders in der Nähe der Auflösungsherde. Nach 28 Tagen findet man nur noch das Bild der regenerierten und verbreiterten Epidermis ohne mehrkernige Zellen. Während damit die Vorgänge in der Epidermis zu einem gewissen Abschluß gelangt sind, sehen wir in der Cutis außer banal entzündlichen Erscheinungen (Ödem, Rundzellinfiltration) zellige Veränderung degenerativer Natur sich noch weiter entwickeln. Während am 19. Tag die Veränderung der Fibroblasten und Endothelzellen noch relativ geringer waren, sind sie am 28. Tag viel ausgesprochener. Man findet nicht nur alle möglichen Riesenformen, sondern auch reichlich 2- bis selbst 7kernige Elemente.

Die histologischen Vorgänge bei 2welligen Reaktionen lassen demnach nur eine Gliederung in 2 Etappen erkennen: die entzündliche, aber uncharakteristische Periode der 1. Tage und eine 2. Periode, welche mit amitotischen Teilungsvorgängen einsetzt und in wenigen Tagen unter den Zeichen einer zunehmenden hydropischen Entartung der Zellen zur völligen Auflösung der Epidermis führt. Vergleichen wir damit die früheren Befunde, so besteht völlige Übereinstimmung in bezug auf das Bild der 1. Welle. Die über mehrere Wochen sich erstreckende Periode der 2. Welle dagegen fehlt, beziehungsweise ist auf einen kurzen Abschnitt von nur wenigen Tagen zusammengedrängt, welcher der Einschmelzung der Epidermis vorausgeht. Was wir vor uns haben, ist gleich das Bild der 3. Welle: Vielkernigkeit, Degeneration, Auflösung; nur fällt der Zeitpunkt dieser Vorgänge nicht in das zeitliche Gebiet der 3., sondern in dasjenige der 2. Welle. Unsere Vorstellung, daß beim 2welligen Reaktionsverlauf wegen der Akuität der Vorgänge die 2. Welle bereits eine Steigerung zu der die Krisis (Einschmelzung, Regeneration) enthaltenden Hauptwelle erfährt, so daß die Reaktion damit ihren Abschluß findet und die 3. Welle einfach in Wegfall kommt, findet demnach auch in den histopathologischen Vorgängen eine gewisse Bestätigung.

Die Veränderungen in der Cutis zeigen einen analogen Verlauf wie früher und wiederum die Besonderheit, daß ihre Entwicklung relativ spät einsetzt und die eigentliche Reaktion überdauert.

III.

Auch nach vollständigem Abklingen der entzündlichen Vorgänge ist die Reaktion weder klinisch noch histologisch vollkommen abgelaufen. Klinisch hinterbleibt in den meisten Fällen eine über Jahre sich erstreckende Pigmentierung, zuweilen sehen wir bei starken Reak-

tionen in der Folge eine leichte Atrophie und Gefäßerweiterungen sich entwickeln. Histologisch besteht, wie wir sahen, nach dem Rückgang der Entzündung noch eine Verbreiterung der Epidermis und auch in der Cutis sind noch alle möglichen Anzeichen zelliger Schädigung (Zellhypertrophie, Mehrkernigkeit) vorhanden. Das weitere Schicksal dieser Veränderungen ist noch ungewiß. Darüber kann nur eine genaue histologische Durchforschung späterer Stadien Aufschluß geben.

Ich selber besitze unter meinen experimentell bestrahlten Fällen nur 4 Excisionen aus dem 7. bis 24. Monat. Klinisch bestanden die Veränderungen 2 mal in einer schwachen Pigmentierung, 2 mal war die Haut leicht atrophisch, die Pigmentierung unregelmäßig fleckförmig. Ich gebe die Befunde in der bisherigen Darstellung und füge die Beschreibung 3 weiterer Excisionen von Hautstellen an, welche früher die Carcinomdosis erhalten und klinisch mit sehr kräftigen Reaktionen reagiert hatten.

Die wenigen Präparate genügen nicht, um ein vollständiges Bild der Spätzustände nach Ablauf einer einmaligen Reaktion zu geben. Sie enthalten aber doch gewisse Züge, welche allen gemeinsam sind und welche einen wertvollen Einblick in das Wesen der Strahlenspätschädigung gestatten.

Die beiden Fälle 122 und 17, bei welchen es sich im Gegensatz zu den anderen um etwas weniger intensive Reaktionen gehandelt hat, weisen nur scheinbar geringe Veränderungen auf, welche im Auftreten einzelner hypertrophischer, zum Teil mehrkerniger Fibroblasten und Endothelzellen bestehen. Allerdings stößt man und da dort in ganz überraschender Weise auf einzelne schwer degenerierte Fibroblasten und da und dort trifft man ein kleineres oder größeres Gefäß, welches in abnormer Weise erweitert ist, hydropisch geblähte, weit ins Lumen vorspringende Endothelzellen besitzt und auch unter den Zellen der Muskelschicht Atypien aufweist (mehrkernige Zellen, Kernverklumpung; Abb. 18).

Viel ausgesprochener, wennschon im Wesen gleichwertig, sind die Veränderungen in den anderen Fällen, bei welchen sehr kräftige Reaktionen vorausgegangen waren. Schon bei schwacher Vergrößerung haben die Bilder ein charakteristisches Aussehen. Die Cutis ist zellarm, sogar auffallend zellarm, ohne nennenswerte entzündliche Veränderungen, allein in ihr treten in ganz unnatürlicher Weise die zelligen Elemente durch eine abnorme Hypertrophie hervor. Die Fibroblasten sind angeschwollen, von polymorpher Gestalt, die Kerne bald chromatinarm, bald intensiver als normal gefärbt mit dunkel gefärbtem granulärem Protoplasma. Zuweilen sind sie stark degeneriert, mächtig hydropisch gebläht, fast nur noch gigantische Zellschatten darstellend. Am interessantesten und charakteristischsten sind die mehrkernigen Zellen (Abb. 19). In einzelnen Präparaten, so bei den Fällen Weber und Kasper, werden sie in sehr großer Zahl angetroffen. Die Zellen entsprechen ihrem Aussehen nach vollkommen den im Stadium der akuten Reaktion beschriebenen. In der Mehrzahl sind die Zellen zweikernig, nicht so selten findet man aber auch vielkernige Elemente und auch solche, welche neben 2 oder mehr normal strukturierten Kernen kleine kugelförmige Kernrudimente enthalten. Die Kerne der mehrkernigen Zellen sind häufig blaß gefärbt, epitheloid.

Fall Nr.	Zeitpunkt nach der Bestrahlung	Dosis Min.	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Klinisches Bild zur Zeit der Excision	Epidermis	Cutis
17	2 Jahre	35	Oberschenkel	Intensive Rötung und Schwellung am 45. Tag nach der Bestrahlung	Ganzes Feld leicht pigmentiert.	Von mittlerer Breite. Papillarkörper nur angedeutet. Basalschicht kräftig pigmentiert. Zellen normal; keine mehrkernigen Zellen.	Ohne entzündliche Veränderungen. Fibroblasten zum größten Teil normal. In den subepithelialen Schichten auffallend viele große, blasig hypertrophische Elemente, worunter auch mehrkernige. Capillaren z. T. klaffend, z. T. normal. Desgleichen die größeren Gefäße. Im Endothel einer großen Vene mehrere weit ins Lumen vorspringende 2kernige Zellen. Haarbälge vollständig verschwunden. Die in der Cutis liegenden Züge glatter Muskelfasern sind verbreitert und zeigen Degenerationserscheinungen: Verkrümmung, Fragmentation, herdweise Häufung der Kerne. Schweißdrüsen bis auf kleine Reste verschwunden. Die letzteren bestehen z. T. bloß aus lumenlosen Zellhaufen.
122	7 Monate	30	Oberschenkel	R 5	Ganzes Feld leicht pigmentiert.	Stellenweise von normaler Breite, stellenweise verbreitert. Papillarkörper vorhanden. Zellen normal, keine mehrkernigen Zellen, vereinzelte normale Mitosen. Kräftiger Pigmentgehalt.	Gewebe zellarm, Struktur normal, Fibroblasten wie oben, Capillaren und kleinere Gefäße normal, einzelne erweitert und von kleinen Rundzellenhäufchen umgeben. Vereinzelte Endothelzellen 2kernig. Auch in der Media kleinerer Venen finden sich 2kernige Zellen. Haarbälge atrophisch, kleine kompakte Zellhaufen darstellend. Die noch vorhandenen Talgdrüsen normal. Schweißdrüsen stark degeneriert. Meist nur solide Zellhaufen und Züge. Ziemlich häufig mehrkernige Zellen. Elastisches Fasernetz normal, auch die perivasculären und periglandulären Fasern vorhanden. Ein im Schnitt liegender Nerv normal.

96	$1^1/_2$ Jahr	30	Oberschenkel	Erosion am 53. Tag nach der Bestrahlung.	Leukomelanoderm, ganzes Feld etwas eingesunken.	Epidermis etwas verschmälert; der Papillarkörper zum größten Teil verstrichen. Zellen normal, an den verdünnten Stellen langgestreckt, parallel zur Oberfläche gelagert. Keine mehrkernigen Elemente, vereinzelte Mitosen. Stratum granulosum normal; unregelmäßig fleckweise intensive Pigmentierung, zuweilen bis in die Hornschicht hinauf.	Cutis zellarm, die Zellen erscheinen schon bei schwacher Vergrößerung auffallend groß. In der subepithelialen Schicht sind die meisten Fibroblasten hypertrophisch, die Kerne oft sehr groß, blaß gefärbt, wie ausgelaugt. Relativ häufig 2kernige Elemente. Einzelne Zellen ausgesprochen degeneriert mit excessiv geblähten oder vakuolär entarteten Kernen. Capillaren z. T. erweitert; neben normalen Endothelzellen häufig große hypertrophische, seltener auch mehrkernige Elemente. In der Umgebung kleinerer Gefäße herdweise kleinere Infiltrate von Rund- und besonders Plasmazellen. Die größeren Gefäße klaffen. Die Endothelzellen der Intima häufig enorm vergrößert, mit ihren Kernen weit ins Lumen des Gefäßes vorragend, einzelne sind mehrkernig. Media und Adventitia auffallend zellarm. Zellen ebenfalls hypertrophisch, und auch mehrkernig. Haarbälge verschwunden. Von den Schweißdrüsen finden sich nur Überreste in Form unregelmäßiger, teilweise noch mit Lumen versehene Zellhaufen, auch mehrkernige Zellen. Auch im Fettgewebe vereinzelte mehrkernige Bindegewebszellen. Kollagene Fasern verschmälert, elastische Fasern vorhanden, etwas gröber wie normal; die feinsten subepitheliellen Fäserchen z. T. verschwunden, z. T. nur noch spärlich.
96	$1^1/_2$ Jahr	35	Oberschenkel	Erosion am 55. Tage nach der Bestrahlung.	Leukomelanoderm, ganzes Feld etwas atrophisch eingesunken.	Wie oben.	Wie oben. Sehr zahlreiche mächtige, oft mehrkernige Fibroblasten, worunter auch stark degenerierte.

Fall	Zeitpunkt nach der Bestrahlung	Dosis	Reaktionsort	Reaktionsgrad	Klinisches Bild zur Zeit der Excision	Epidermis	Cutis
Dietrich	3 Monate	7 Sab. unter 4 mm Al.	Gesicht	Erosion	Leichte Atrophie. Pigmentmangel.	Verbreitert, mit großen blaß gefärbten Zellen. Keine mehrkernigen Formen.	Excessive Deformation der Fibroblasten. Zahlreiche spindelige und polymorphe Riesenformen mit enormen z. T. chromatinreichen Kernen. Häufig auch mehrkernige Zellen. Ähnliche, aber weniger ausgesprochene Veränderungen an den Endothelien der Capillaren. Größere Gefäße normal, bis auf vereinzelte hypertrophische und mehrkernige Zellen im Endothel und in der Media.
Weber	1 Jahr	7 Sab. unter 4 mm Al.	Gesicht	Sehr kräftige Rötung	Atrophie.	Etwas verbreitert, auch Körnerschicht und Papillarkörper verstrichen. Zellen etwas hypertrophisch. Ganz vereinzelt 2kernige Formen, ziemlich zahlreiche Mitosen.	Zahlreiche Fibroblasten, besonders in der subepithelialen Schicht hypertrophisch und mehrkernig mit oft dunklem granulärem Protoplasma. Viele Capillaren erweitert. Endothelzellen häufig ebenfalls hypertrophisch und mehrkernig. Vereinzelte Zellen vakuolär degeneriert. Herdweise Rund- und Plasmazellen. Größere Gefäße zeigen häufig eine Verbreiterung der Intima und in der Media mehrkernige Zellen. Haarbälge fehlen. Von den Schweißdrüsen nur noch Rudimente in Form von Haufen polymorpher, auch mehrkerniger Zellen, teilweise auch bloß hyaliner amorpher Ringe und Schollen.
Kasper	1 Jahr	6 Sab. unter 2 mm Al.	Gesicht	Sehr kräftige Rötung	Atrophie	Wie im vorhergehenden Fall	Wie im vorhergehenden Fall.

Die beschriebenen Zellen finden sich stets neben anscheinend völlig normalen Elementen, am zahlreichsten sind sie in den subepithelialen Schichten der Cutis, spärlicher in den tieferen Lagen. Allein selbst im subcutanen Fettgewebe werden nicht zu selten mehrkernige und auch stark degenerierte Fibroblasten angetroffen.

Neben den hypertrophischen und mehrkernigen Fibroblasten fallen vor allem die Gefäße durch Atypie auf, und zwar sowohl die kleineren als auch die größeren.

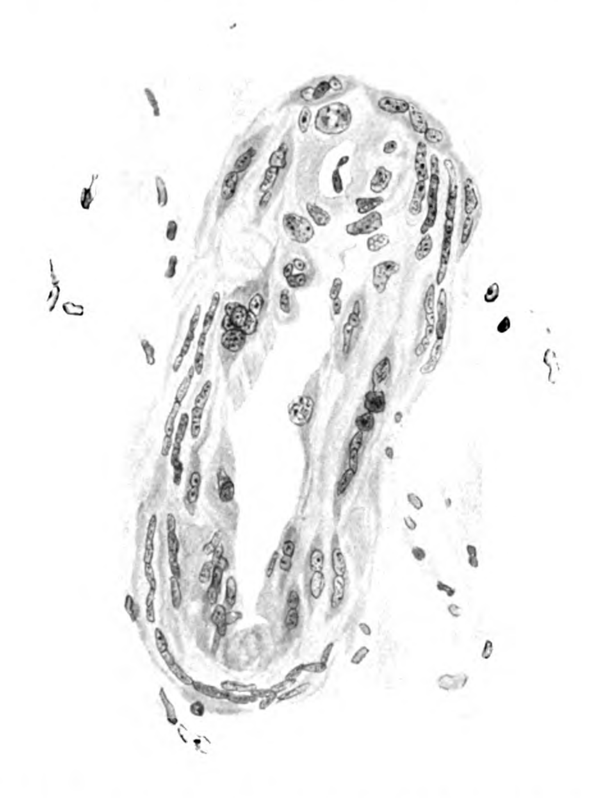


Abb. 18. Fall 96, $1^1/_2$ Jahre nach der Bestrahlung. Kleinere Vena mit mehrkernigen Endothel- und Muskelzellen.

Die meisten, besonders auch die Capillaren sind erweitert, oft stark klaffend, und fast alle zeichnen sich aus durch die auffallende Hypertrophie ihrer Endothelzellen. Die Zellen sind groß, langgestreckt mit großem ins Lumen vorspringenden, oft kräftig tingiertem Kern. Einzelne Zellen sind mehrkernig (Abb. 19). Man findet darunter auch solche, welche einen amorphen Klumpen degenerierter Kerne enthalten. Die Zellen der Media zeigen oft ähnliche Veränderungen wie das Endothel, die Kerne sind zum Teil auffallend groß, teilweise sind sie eigentümlich wurmförmig gekrümmt, amorph, fragmentiert, stellenweise gehäuft, stellenweise spärlich. Einzelne Zellen sind mehrkernig, wobei die Kerne in der Regel kettenförmig aneinanderhängen, seltener mit ihren Längsseiten gegeneinander liegen.

In gleicher Weise wie die Muskularis der Gefäße zeigen die vereinzelt noch vorhandenen Züge glatter Muskelfasern, welche als einzige Überreste des Follikelapparates noch angetroffen werden, oft ausgesprochene Zeichen von Degeneration, vor allem starke Deformation, zum Teil Fragmentation der Kerne, oft Mehrkernigkeit. Neben fast kernlosen homogenisierten Partien finden sich ganze Nester von pathologisch deformierten Kernen (Abb. 20).



Abb. 19. Fall Kasper, 1 Jahr nach 60× unter 2 Alum. mehrkernige z. T. geblähte Fibroblasten und Endothelzellen.

Unter den zelligen Veränderungen sind noch besonders diejenigen der Schweißdrüsen zu nennen. Diese sind zum größten Teil nur noch in kümmerlichen Überresten vorhanden, und zwar in Form kleiner, häufig lumenloser Züge und Häufchen von Zellen. Die Zellen sind oft stark polymorph, nicht selten mehrkernig, zuweilen auch verklumpt oder in hyaline Kugeln und Ringe umgewandelt.

Die kollagenen Fasern zeigen keine sehr ausgesprochenen Veränderungen, jedenfalls fehlt vollkommen die Vermehrung und hyaline Umwandlung, die unter

anderen Autoren *Haendly*[1]) in seinen Präparaten regelmäßig beschreibt. Die elastischen Fasern sind noch relativ gut erhalten, die Netze normal strukturiert, stellenweise etwas vergröbert. Auch die vasculären und periglandulären Fasern sind überall gut ausgebildet. Am stärksten gelitten hat das feine subepitheliale Fasergerüst, welches bis auf vereinzelte Fibrillen verschwunden ist, während die gröberen Fasern noch mehr oder weniger intakt erscheinen.



Abb. 20. Fall 17, 2 Jahre nach der Bestrahlung glatte Muskelfaser in Degeneration.

Im Gegensatz zur Cutis erweist sich die Epidermis fast gar nicht alteriert. Auffallend ist bloß ihre deutliche Verbreiterung trotz Atrophie und Schwund des Papillarkörpers und eine wechselnde, in der Regel nicht sehr erhebliche Hypertrophie der Zellen. Ausgesprochene Degenerationserscheinungen fehlen. Mehrkernige Zellen, nicht so selten in der Basalschicht gelegen, werden ab und zu angetroffen. Im Gegensatz dazu sind normale Mitosen mit Regelmäßigkeit und häufig zu finden.

---

[1]) *Haendly*, Strahlentherapie **12**, 1. 1921.

Der Schwerpunkt der Spätveränderung liegt demnach in zelligen Alterationen vor allem der cutanen Elemente, und zwar handelt es sich um ähnliche Veränderungen, wie wir sie schon auf der Höhe und unmittelbar nach Ablauf der entzündlichen Reaktion angetroffen haben. Das am meisten hervortretende Merkmal ist neben der Hypertrophie und hydropischen Blähung die Mehrkernigkeit, welche die Äußerung abnormer, vermutlich amitotischer Teilungsvorgänge ist. Zweifellos handelt es sich immer nur um einen Teil der Zellen, welche gegenüber den morphologisch anscheinend völlig normalen in der Regel eine Minderheit bilden, allein ihr Vorkommen beweist doch, daß eine Rückkehr der Gewebe zur vollen Leistungsfähigkeit trotz scheinbarer klinischer Heilung nicht erfolgt ist. Es beweist, daß die Röntgenstrahlen schwer in das Zelleben eingegriffen und eine Entartung bewirkt haben, welche chronisch ist und durch ihre besondere Lokalisation in Gewebsteilen von vitaler Bedeutung wie den Gefäßen für das Schicksal der Gewebe die allergrößte Bedeutung erlangt. Daß auf dem Boden solcher Alterationen, die den Stempel der Minderwertigkeit tragen, später evtl. durch das Hinzutreten äußerer Schädigungen (traumatische Insulte, bakterielle Invasionen) schwere und fatale Komplikationen (Nekrose) auftreten können, erscheint durchaus verständlich.

So entwickelte sich im Fall Nr. 96, bei welchem das bestrahlte Feld $1^1/_2$ Jahre nach der Bestrahlung nur eine leichte Atrophie mit Pigmentverschiebung aufgewiesen hatte, im Anschluß an die kleine lege artis durchgeführte Excision ein tiefes und schmerzhaftes Ödem im ganzen Bereich des Feldes, welches schon wochenlang anhält, und dessen weiterer Verlauf und Ausgang noch abzuwarten bleibt. Bei einem anderen Fall (17), welcher klinisch nur eine leichte diffuse Pigmentierung ohne die geringsten Zeichen von Atrophie, Teleangiektasien usw. aufwies, und bei welchem auch der histologische Befund sehr geringgradig war, entwickelte sich trotzdem im Anschluß an die Excision ein 2 cm im Durchmesser messendes, äußerst torpides Ulcus, das nur sehr langsam nach monatelangem Verlauf zur Abheilung kam.

IV.

Bei meinen histologischen Untersuchungen waren ganz bestimmte Gesichtspunkte maßgebend, welche durch das klinische Studium des Reaktionsphänomens gewonnen worden waren. Die in der Literatur niedergelegten Befunde habe ich darum zunächst übergangen, und möchte erst jetzt kurz auf sie eintreten. Eine Auseinandersetzung mit der älteren Literatur erscheint mir überflüssig, da das in der Arbeit von *Rost*[1]), auf welche ich verweise, schon ausführlich geschehen ist. Dort findet sich auch ein ausführliches Literaturverzeichnis.

Unsere bisherigen Kenntnisse der Histologie des Röntgenerythems verdanken wir *Scholtz*, und vor allem *Rost*, den einzigen Autoren, welche

---

[1]) *Rost*, Strahlentherapie **6**, 269. 1915.

bei ihren Untersuchungen einigermaßen systematisch vorgegangen sind. Die übrigen Autoren (*Gassmann*, *Linser*, *Unna* u. v. a.) haben nur vereinzelte Objekte, zumeist von intensiven Reaktionen herrührend, untersucht, oder aber, wie beispielsweise *Oudin*, *Barthelemy* und *Darier* nur ganz bestimmte Reaktionsphasen vor Augen gehabt.

Scholtz[1]), der an der Schweinshaut mit einer wenig präzisen Versuchsanordnung (multiple Bestrahlungen) experimentiert hat, kommt zum Schluß, daß die Röntgenstrahlen vornehmlich oder ausschließlich die zelligen Elemente der Haut befallen, diese verfallen einer langsamen Degeneration. In 1. Linie macht sich die Degeneration an den Epithelzellen geltend, in geringerem Maße an den Zellen der drüsigen Organe, der Gefäße, der Muskulatur und des Bindegewebes. Sobald die zellige Degeneration einen gewissen Grad erreicht hat, kommt es zu entzündlichen Reaktionserscheinungen: Gefäßerweiterung, Ödem, Auswanderung weißer Blutkörperchen. Als degenerative Veränderung beschreibt *Scholtz* Schwellung und Vakuolisierung der Zellen und besonders der Kerne, Verminderung der Färbbarkeit, Verklumpung des Chromatins. An einer Stelle findet sich die Angabe, daß fast in jedem Gesichtsfeld sich Zellen mit 2, selbst 3 amitotisch gebildeten Kernen finden, und später bei einem anderen Präparat die Bemerkung, daß die Zellen der Intima und Media der großen Ohrgefäße stark verändert erscheinen (Blähung, Vakuolisierung), „oft findet man amitotische Kernteilungen und Abschnürungen ohne Kernteilung, so daß 2, 3, selbst 4 Kerne in einer Zelle liegen". Der Autor geht aber auf diese Befunde nicht näher ein, so daß sie in seiner Arbeit vollständig zurücktreten und darum von späteren Autoren unbeachtet geblieben sind.

Rost, dessen Material sowohl vom Schwein als auch vom Menschen stammt, ist zu ähnlichen Schlüssen gekommen wie *Scholtz*. Nach ihm ist der Ablauf der histologischen Vorgänge bei der Röntgenreaktion folgender: Schon früh und nach relativ geringen Strahlendosen tritt an den Kernen der Keimschicht fleckweise eine Aufquellung oder Schrumpfung mit Vakuolenbildung auf. Daneben finden sich noch reichlich normale Zellen. Bei stärkerer Einwirkung nehmen diese Veränderungen an Umfang zu und die Zellen wandeln sich schließlich in hyaline Massen um, oder werden resorbiert. Selbst bei relativ schwerer Schädigung tritt eine rasche Regeneration ein, die anscheinend von den nicht durch die Strahlen geschädigten Basalzellen ausgeht. Die Mehrkernigkeit der Zellen scheint *Rost* vollständig entgangen zu sein, vielleicht wegen der besonderen Wahl des Zeitpunktes seiner Excisionen. Außer der Keimschicht der Epidermis und der Haarpapillen sind nach *Rost* die Endothelien der Capillaren die fixen Bindegewebszellen und die Epithelzellen der Schweißdrüsen hoch strahlenempfindlich, während die kernlosen Bestandteile der Haut (Hornschicht, elastisches und kollagenes Gewebe) sich innerhalb weiter Grenzen als aradiosensibel erweist. Neben der Zellveränderung finden sich schon relativ frühzeitig entzündliche Veränderungen hauptsächlich im Stratum papillare (Ödem, perivasculäre Infiltration). *Rost* hebt in seinen Bildern besonders den „fleckförmigen" Charakter der Veränderung hervor, so daß neben geschädigten Elementen stets noch völlig normale angetroffen werden. Er erklärt sich hieraus die merkwürdige Tatsache, daß auch bei intensiven Schädigungen immer noch Zellen vorhanden sind, von welchen aus die Reparation erfolgt.

Die eigenen Befunde sind denjenigen der genannten Autoren ähnlich. Allein sie bedeuten doch in mehreren Punkten eine wesentliche Ergänzung.

---

[1]) *Scholtz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **59**, 92. 1902.

Über das Früherythem, unsere 1. Welle, lassen sich Vergleiche nicht anstellen, da dieses Stadium der Reaktion von den Autoren bisher noch nicht histologisch bearbeitet worden ist.

Scholtz erwähnt ein einziges Präparat vom Schwein, das 24 Stunden nach der Bestrahlung excidiert worden war. Die Haut zeigte dabei klinisch keine Veränderungen, auch kein Erythem. Histologisch fanden sich keine sicheren Veränderungen, höchstens schien das Protoplasma der Stachelzellen etwas diffuser gefärbt, ihre Kontur nicht mehr so scharf wie in der Norm zu sein.

Rost beschreibt ein Präparat vom 5. Tag (Reaktion: „Mittelstarke Rötung"); er fand unregelmäßige Lagerung, Quellung oder auch Schrumpfung der Kerne in der Epidermis. Zwischen Basalschicht und Cutis fanden sich perivasculäre Rundzellinfiltrate und eine teilweis starke Quellung von Fibroblasten, Endothelien und auch der Schweißdrüsenzellen.

Meine Befunde stammen alle vom 1. und 2. Tag. An keinem sind die von *Rost* beschriebenen Kernveränderungen mit Sicherheit zu erkennen. Dagegen finden sich unregelmäßig Rundzellinfiltrationen, und als eine weitere von *Rost* nicht erwähnte Erscheinung, die Leukocytendurchsetzung der Schweißdrüsen.

Aber auch in späteren Stadien waren die von den Autoren beschriebenen degenerativen Zellveränderungen wie hydropische Quellung, Vakuolenbildung, Schrumpfung bei den schwächeren Reaktionen nicht anzutreffen; oder höchstens und unregelmäßig auf der Höhe der 3. Welle. Erst bei intensiveren Reaktionen treten sie hervor, um schließlich bei den stärksten zu dominieren. Die charakteristische Veränderung, welche den Bildern ein für die Strahlenreaktion fast pathognomisches Gepräge verleiht, bildet die Mehrkernigkeit. Sie ist auch darum bedeutungsvoll, weil sie zugleich beweist, daß durch die Strahlenwirkung die Teilungsvorgänge nicht völlig unterdrückt werden, wie einige Autoren hypothetisch annehmen (*Heinecke*, *Wassermann*), sondern bloß in abnormer Weise vor sich gehen. Das Resultat ist allerdings nicht eine Vermehrung der Zellen, sondern bloß eine Vermehrung der Kerne, und die Folge davon, eine immer mehr zunehmende Verschmälerung der Epidermis, deren Abschilferung an der Oberfläche andauert, während der normale Zellnachschub unterbleibt. Daß die Mehrkernigkeit den Autoren entgangen ist, so daß sie beispielsweise *Rost* in seiner großen Arbeit nicht erwähnt, rührt möglicherweise davon her, daß ich meine Untersuchungen vorwiegend an schwächeren Reaktionen angestellt habe (wofür allerdings die Gegenüberstellung der Dosenangabe nicht spricht) und dabei mein Augenmerk auch auf die früheren Stadien der Reaktion (2. Welle) richtete. Allerdings habe ich Mehrkernigkeit auch bei intensiven Reaktionen nie vermißt.

Ein besonderes Interesse haben seit den Befunden *Gassmanns* stets die Gefäße beansprucht.

Gassmann konnte in den Randpartien excidierter Röntgengeschwüre an Capillaren und Gefäßen schwere Veränderungen feststellen (vacuoläre Degeneration.

hyaline Umwandlung usw.). Andere Autoren haben die Befunde *Gassmanns* teilweise bestätigt, teilweise sie völllg vermißt. In den Beschreibungen von *Scholtz* und von *Rost* treten Gefäßveränderungen weniger hervor, und auch meine Befunde stehen damit im Einklang.

Die häufigste Veränderung im frischen Stadium der Reaktion ist die mehr oder weniger ausgesprochene Hypertrophie der Endothelzellen, welche nach meiner Erfahrung erst gegen Ende der Reaktion, also bei dreiwelligen Reaktionen, im Gebiet der letzten Welle deutlicher wird und sich häufig mit Mehrkernigkeit kombiniert. Schwere Gefäßläsionen, wie sie *Gassmann* beschreibt, fehlen dagegen vollkommen. Das Bemerkenswerte und Bedeutungsvolle der zunächst ja nicht sehr erheblichen Veränderungen bildet aber die Tatsache, daß dieselbe nach Ablauf der Reaktion nicht verschwinden, sondern fortbestehen, ja sogar eine weitere Steigerung erfahren, so daß sie selbst nach vielen Monaten, vielleicht auch Jahren, noch angetroffen werden können. Die Begriffe Cumulation und Spätschädigung erfahren durch diese Beobachtungen eine weitere sachliche Unterlage.

Rost, aber auch schon frühere Autoren (*Gassmann*, *Scholtz* u. a.) haben auf das unregelmäßig „Fleckförmige“ (*Rost*) der Veränderungen im histologischen Bilde hingewiesen: neben schwer geschädigten Zellen immer wieder völlig normale, scheinbar von der Reaktion nicht berührte. Auch ich bin dieser Eigentümlichkeit auf Schritt und Tritt begegnet. Man kann, da die Gleichmäßigkeit der Röntgenwirkung in physikalischem Sinne wohl außer Frage steht, daraus zunächst nur schließen, daß nicht alle Elemente zur selben Zeit in derselben Weise auf die Noxe reagieren. Allein es gibt zweifellos auch Zellen, die eine größere Resistenz aufweisen müssen als ihre Nachbarelemente, da die plötzlich einsetzende intensive Regeneration im Anschluß an die maximale Verdünnung oder den Untergang der Epidermis auf der Höhe der 3. Welle nicht anders gedeutet werden kann als durch die Annahme besonderer strahlenfester Elemente. Daß die Reparation nicht etwa von den gesunden Rändern ausgeht, beweist das häufige Auftreten von Regenerationsinseln inmitten einer ausgedehnten Einschmelzungszone. Auch die in der Tiefe gelegenen epithelialen Organe kommen für die Reparation nicht in Frage, da bei der Röntgenreaktion ihre Schädigung nicht geringer ist als diejenige der Epidermis selbst.

Solche strahlenfeste Zellen müssen den Charakter von Ruhe- oder Reservezellen besitzen, deren Aufgabe und Tätigkeit erst in kritischen Momenten beginnt. Ob jede Epidermiszelle im Verlauf ihres Entwicklungsganges solche Ruheperioden durchmacht, oder ob besonders differenzierte Elemente in der Haut vorhanden sind, das läßt sich vorerst nicht entscheiden.

Ganz sicher kann für das weitere Schicksal einer bestrahlten Zelle nicht allein der Umstand ausschlaggebend sein, ob sich die Zelle während der Bestrahlung in Teilung befunden hat oder nicht[1]). Denn dann müßte doch die Mehrzahl der Zellen einer ernsteren Strahlenschädigung entgehen und die Zahl der strahlenresistenten Zellen bei weitem überwiegen, da während der kurzen Dauer der Bestrahlung nur eine relativ sehr kleine Zahl von Zellen sich in Teilung befunden haben kann. Der Zusammenhang zwischen Teilung und Strahlenempfindlichkeit wird heute besonders bei der Deutung der Strahlenwirkung beim Krebs zweifellos überschätzt oder doch zu einseitig aufgefaßt.

Nicht nur der momentane Zustand einer Zelle, ob in Teilung oder in Ruhe, ist für ihre Strahlenempfindlichkeit bestimmend, sondern auch ganz allgemein ihre Teilungsbereitschaft, ihr potentielles Teilungsvermögen. Dies haben schon *Tribondeau* und *Bergonié* in ihrem viel zitierten Gesetz zum Ausdruck gebracht. Erhöhtes potentielles Teilungsvermögen kommt z. B. nicht nur den Epidermiszellen zu, sondern auch Fibroblasten und Endothelzellen, und hieraus erklärt sich die große Strahlenempfindlichkeit auch der letzteren. Es ist in höchstem Grade wahrscheinlich, daß innerhalb derselben Zellart auch unter den nicht in Teilung befindlichen Zellen in bezug auf den Grad der Teilungsbereitschaft noch weitgehende Unterschiede bestehen (Zellen mit niederer und hoher Reizschwelle für den Teilungsimpuls). Die Ruhezellen müssen Zellindividuen darstellen, die in einem ex quisit passiven und darum wenig tangibeln Zustand sich befinden.

Die Strahlenresistenz der hypothetischen Ruhezellen muß eine ganz erstaunlich große sein, denn wir sehen auch im Fall Demuth, wo es frühzeitig zu einem ausgedehnten Untergang des Epithels kommt, schon in der 2. Woche intensive Regenerationsvorgänge einsetzten, bei welchen völlig normale Karyokinesen erscheinen und alles Pathologische in der Epidermis wie mit einem Schlage verschwindet. Die Röntgenstrahlen scheinen auf die Reproduktionsfähigkeit der Ruhezellen jedenfalls innerhalb eines weiten Dosenabschnittes keinen bestimmenden Einfluß auszuüben. Der Eintritt ihrer Reaktion ist allein bedingt durch den Grad der Schädigung der umliegenden Zellen. Bei dreiwelligen Reaktionen ist dieser Zeitpunkt weit hinausgeschoben, bei zweiwelligen tritt er schon relativ früh ein.

Es besteht kein Zweifel, daß auch bei der Lichtreaktion und wohl auch bei vielen andern Reaktionen auf zerstörende Noxen Reservezellen in Funktion treten. Selbstverständlich kann auch ihre Resistenz nicht unbeschränkt sein, so daß nach Überschreiten einer bestimmten

---

[1]) Daß das Stadium der Mitose besonders während bestimmter Phasen (Äquatorialplatte: *Holthusen*, Pflüg. Arch. **187**, 1. 1921) durch erhöhte Strahlenresistenz sich auszeichnet, darf heute wohl als erwiesen betrachtet werden.

Reizhöhe auch sie versagen müssen. Ihre Tätigkeit kann auch dadurch gehemmt sein, daß die Verhältnisse der Unterlage ungünstig sind. Das langsame Verheilen ausgedehnterer Röntgenerosionen ist vielleicht darauf zurückzuführen.

Wenn die Mehrkernigkeit im Bild der Strahlenreaktion der Haut bisher keine Beachtung gefunden hat, so ist sie auf andern Gebieten der Strahlenbiologie schon wiederholt beschrieben worden.

So hat schon 1905 *Koernicke*[1]) in seiner schönen Arbeit über die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf pflanzliche Gewebe und Zellen das Auftreten von 2- und mehrkernigen Zellen im Periblem und Plerom der bestrahlten Wurzeln von Vicia faba beschrieben, die er für amitotische Produkte hält. Die Bilder wurden nicht sofort, sondern immer erst eine längere Zeit nach der Bestrahlung gefunden. In allerletzter Zeit ist eine Arbeit von *Alberti* und *Politzer*[2]) erschienen, auf welche ich ihrer nahen Beziehungen zu meinen eigenen Befunden hier noch näher eintreten möchte.

Die genannten Autoren haben Larven von Salamandra maculosa bestrahlt und in den darauffolgenden Tagen die Teilungsvorgänge im Cornealepithel studiert. Es zeigte sich dabei folgendes: Schon in den ersten Stunden nach der Bestrahlung nimmt die Zahl der Mitosen unter Auftreten pathologischer Formen (Pyknose, Brückenbildung durch Verklumpung von Chromosomen in der Metakinese) ab („Primäraffekt“), so daß schon nach 10 Stunden keine Mitosen mehr angetroffen werden. Es folgt nun ein Zwischenstadium vollständiger Teilungsruhe, das mehrere Tage dauert. Erst durchschnittlich vom 5. Tage an setzt wieder eine rege, aber pathologische Teilungstätigkeit ein („Sekundäraffekt“), deren Intensität die Autoren als Kompensation für die in der Zwischenzeit ausgebliebenen Zellteilungen betrachten. Während im Zeitabschnitt unmittelbar nach der Bestrahlung pyknotische Mitosen das Bild beherrschen, findet man jetzt im Vordergrund den Vorgang der Ablenkung und Zerstreuung von Chromosomen während der Metakinese. Die abgewichenen Chromosomen ballen sich dann zu verschieden großen, wie kleine ruhende Kerne aussehende Gebilde zusammen, welche die Autoren Teilkerne nennen. Auf diese Weise entstehen mehrkernige Zellen in oft reichlicher Zahl. Karyokinesen von normalem Aussehen gehören in diesem Abschnitt der Reaktion zu den allergrößten Seltenheiten.

Ein Vergleich zwischen den Befunden der Autoren und meinen eigenen ergibt in manchen Punkten Analogien. So sehen wir auch in der Haut unmittelbar nach der Bestrahlung (1. Welle) ein rasches Verschwinden der Mitosen, wobei wiederholt auch pathologische Formen, vor allem Pyknosen, beobachtet werden konnten. Nachher folgt ein Stadium anscheinend völliger Teilungsruhe, und erst mit der 2. Welle das Wiedererscheinen der Teilungstätigkeit, die ebenfalls unter dem Zeichen einer schweren Störung verläuft. Die von *A.* und *P.* beschriebenen Bilder abnormer Karyokinesen fanden sich auch in meinen Präparaten, allein im Vergleich zu den Bildern von *A.* und *P.* in ganz verschwindend kleiner Menge. Man muß manchmal lange nach ihnen suchen. Das dominierende Element in meinen Bildern bilden die

---

[1]) *Koernicke*, Berichte d. dtsch. bot. Ges. **23**, 404. 1905.

[2]) *Alberti* u. *Pollitzer*, Arch. f. mikroskop. Anat. **100**. 83. 1923.

mehrkernigen Zellen. Wenn ich die Abbildungen von *A.* und *P.* zum Vergleich heranziehe, dann fällt auf, daß die mehrkernigen Zellen bei A. und P. stets einen Hauptkern und daneben einen oder mehrere kleine Kerne, Teilkerne, enthalten, während die mehrkernigen Zellen in der Epidermis sehr häufig lauter gleichwertige und im Vergleich mit den Kernen einkerniger Zellen morphologisch normale Kerne besitzen. Die Teilkerne kommen auch vor, sie sind aber durch ihre geringe Größe und die rudimentäre Struktur sofort als solche zu erkennen.

Es fragt sich nun, ob die von *A.* und *P.* gegebene Erklärung, wonach die mehrkernigen Zellen ausschließlich die Folge abnormer Mitosen sein sollen, auch für das Hautbild zutrifft. Wenn wir den ungeheuren Reichtum mehrkerniger Zellen, welchen wir in der Epidermis im Beginn der 2. Welle ganz unvermittelt begegnen, mit der verschwindend kleinen Zahl von Mitosen vergleichen, die zur selben Zeit zu finden sind, dann erscheint ein Zusammenhang zwischen beiden von vornherein fraglich. Auch ist es mir nicht gelungen, ein Teilungsbild anzutreffen, welches in überzeugender Weise den Vorgang der Vielkernigkeit zum Ausdruck gebracht hätte, z. B. pluripolare Mitosen oder Mitosen neben ruhenden Kernen. Für die Kernrudimente mag die Annahme einer Entstehung aus aberrierten Chromatinschleifen zutreffen, allein für jene Zellen, in welchen 2, 3 und mehr mehr oder weniger gleich große und morphologisch normale Kerne liegen, kann diese Erklärung nicht befriedigen. Es ist viel wahrscheinlicher, daß es sich nach der Deutung von *Koernicke* um Produkte der Amitose handelt.

In den Präparaten finden sich nun ohne Zweifel morphologische Anhaltspunkte für diese Auffassung. So konnte ich bei genauem Durchmustern nicht so selten Kerne antreffen, in welche Scheidewände in Entwicklung begriffen schienen, auch wiederholt Einschnürungsvorgänge am Kern ohne Veränderung seiner Struktur. An den Nukleolen fand ich neben einer häufig auffallenden Vermehrung ihrer Zahl an einzelnen Elementen Zeichen der Einschnürung: Einkerbung bis zur ausgesprochenen Hantelbildung, Bilder, welche beispielsweise *Nedjelsky*[1]) an Sarkomzellen beobachtet und abgebildet hat, und die er ohne weiteres für Amitosen ansieht.

Die Deutung solcher doch recht wenig charakteristischer Bilder ist allerdings eine unsichere und in unserem Falle besonders schwer, da die Epidermis sich im allgemeinen nicht sehr gut zum Studium von Kernteilungsvorgängen eignet, und auch bei guter Fixation das Auftreten von Kunstprodukten nie völlig ausgeschlossen werden kann. Wennschon darum die Befunde zur Klärung der Genese der mehr-

---

[1]) *Nedjelsky*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **27**, 431. 1900.

kernigen Zellen noch nicht völlig hinreichen, so sprechen sie doch in hohem Maße dafür, daß es sich tatsächlich um Amitose handelt. Der Entscheid, ob Mitose oder Amitose vorliegt, mag ja vielleicht keine sehr große Bedeutung haben, da nach den Beobachtungen mancher Forscher die Grenze zwischen diesen beiden Vorgängen keine so scharfe ist, als man gemeinhin annimmt.

Beim Menschen und bei höheren Tieren ist im Zusammenhang mit Röntgenbestrahlung vorwiegend an Tumoren Mehrkernigkeit beobachtet worden.

So haben *Lacassagne* und *Monod*[1]) beim röntgenbestrahlten Sarkom einer Hündin in den ersten Tagen nach der Bestrahlung das Auftreten von mehrkernigen Sarkomriesenzellen beschrieben, deren Entstehung sie auf die reichlich vorhandenen pluripolaren Mitosen zurückführen. *Baker* und *Derom*[2]) haben an einem operativ entfernten bestrahlten Mammacarcinom an den Krebszellen Pyknose, Achromatose, Karyorrhexis, Verklumpung von Kernen unter Bildung von himbeerförmigen Kernkonvoluten und von megakaryocytenähnlichen Gebilden beobachtet.

Beobachtungen von Mehrkernigkeit nach Bestrahlung von bindegeweblichen Elementen hat *Maximow*[3]) mitgeteilt. Dieser Autor untersuchte den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf entzündliche Vorgänge (hervorgerufen durch Einpflanzung von kleinen Celloidinstückchen in das subcutane Gewebe) und fand, daß an Stelle der normalerweise die Entzündung begleitenden Proliferation der Fibroblasten unter der Strahlenwirkung Hemmungserscheinungen auftreten. Die Fibroblasten vermehren sich nicht, wohl aber erfolgt eine pathologische Vergrößerung von Protoplasma und Kern und es treten im Kern häufig amitotische Einschnürungen auf, so daß dadurch mehrkernige Zellen entstehen. Es besteht kein Zweifel, daß die von *Maximow* beschriebenen Veränderungen, die er nicht nur an den Fibroblasten, sondern auch an Endothelzellen und Muskelzellen beobachten konnte, vollkommen meinen Befunden entsprechen.

Mehrkernigkeit bei epithelialen Elementen ist eine in der Histopathologie der Haut ungewöhnliche Erscheinung. Wir kennen sie nur näher aus den histologischen Bildern des Herpes zoster und der Varizellenbläschen, wo sie ein Teilstück der von *Unna* beschriebenen ballonierenden Degeneration der Epidermiszellen bildet. Eine größere Rolle spielt sie dagegen beim Carcinom und besonders bei gewissen Formen der Präcancerose, der Bowenschen und Pagetschen Krankheit.

Immerhin lehrt eine genaue Durchsicht histologischer Präparate, daß man auch bei allen möglichen andern Prozessen auf Mehrkernigkeit stößt. Ich fand sie im Randepithel von Geschwüren (Rotz, Ulcus cruris, Botryomycose), im Deckepithel entzündlicher Papeln (Bromoderm), bei Ekzem, Dermatitis herpetiformis, beim Lupus vulgaris und erythematodes, bei Tuberkulinreaktionen, beim Angiokeratom und noch mancher anderen Affektion. Es handelt sich dabei stets um Pro-

---

[1]) *Lacessague* et *Monod*, Arch. franç. de pathol. génér. et exp. **1**. 1922.

[2]) *Baker* et *Derom*, Bull. de l'assoc. franc. pour l'étude du cancer **12**, 635. 1923.

[3]) *Maximow*, Journ. of the exp. med. **37**, 319. 1923.

zesse, bei welchen die mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogene Epidermis Wucherungserscheinungen zeigt, wo also unter pathologischen Verhältnissen Teilungsvorgänge sich abspielen.

In all den erwähnten Fällen ist Mehrkernigkeit eine seltene und mehr gelegentliche Erscheinung, und es handelt sich dabei fast ausschließlich um ganz vereinzelte 2kernige Zellen (ich notierte in den

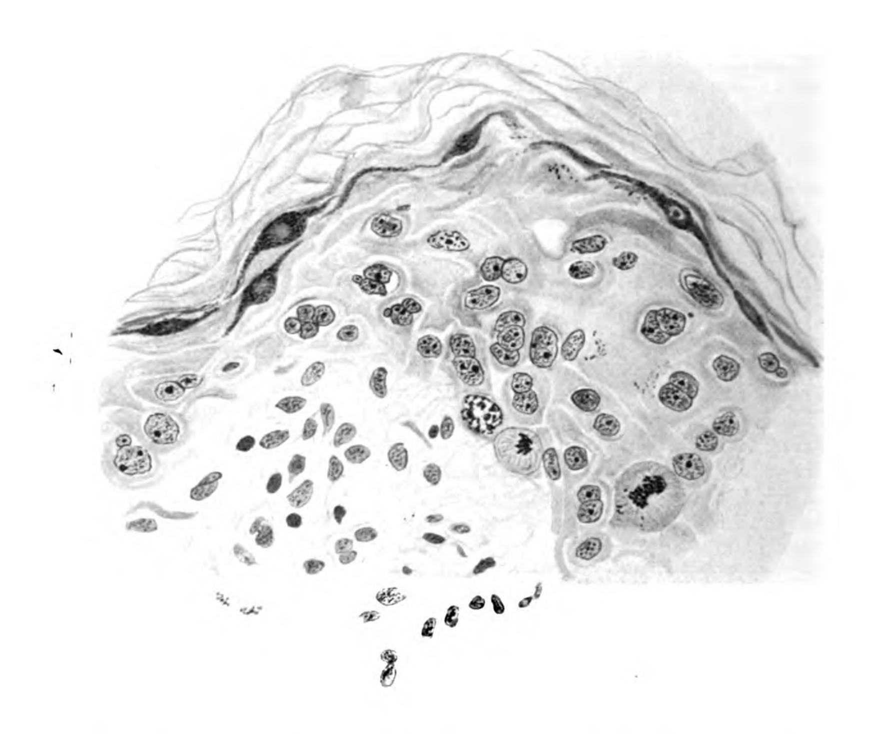


Abb. 21. Fall 125. Beginn der 3. Welle. Mehrkernigkeit, pathologische Mitosen.

Fällen mit positivem Befund durchschnittlich 2—4 zweikernige Zellen im ganzen Schnitt). Zellen mit mehr als 2 Kernen habe ich bei den erwähnten Affektionen nur in ganz vereinzelten Fällen gefunden. Sie finden sich dagegen nicht so selten bei der senilen Hyperkeratose. Wenn man zahlreiche Schnitte dieser Affektion untersucht, dann stößt man nicht so selten auf Stellen, welche eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Bilde der 2. Welle besitzen. Wir begegnen einem mehr oder weniger ausgesprochenen Größenpolymorphismus und nicht so selten 2-, 3- und mehrkernigen Zellen, ja selbst solchen mit Kernrudimenten.

Noch ausgesprochener ist die Ähnlichkeit mit der *Bowen*schen Präcancerose, besonders ihren Frühstadien. Diese Affektion, deren Abgrenzung von der gewöhnlichen senilen Hyperkeratose histologisch durchaus keine so scharfe ist, kann mit den Bildern von Röntgenreaktionen eine ganz verblüffende Ähnlichkeit aufweisen. Der Vergleich der Abb. 21 und 22 bringt das sehr deutlich zum Ausdruck. Es ist schlechterdings nicht möglich, zwischen beiden Bildern morphologische Unterschiede zu finden.

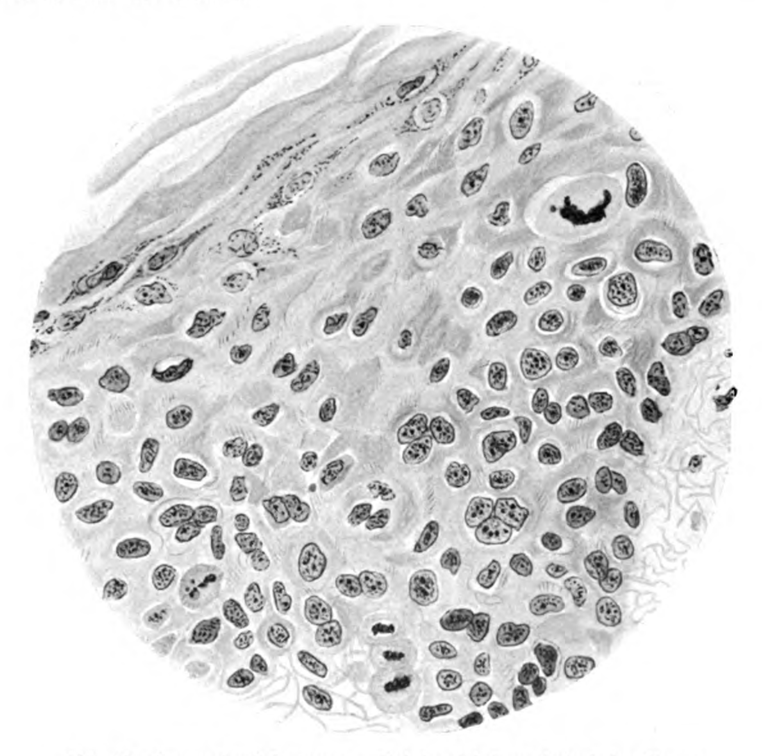


Abb. 22. *Bowen*sche Präcancerose. Mehrkernigkeit, pathologische Mitosen.

Auch in Cancroiden finden sich ebenso wie bei anderen Carcinomformen gelegentlich mehrkernige Zellen.

Schon *Unna* hat im Bilde des Röntgencarcinoms das Auftreten vielkerniger Zellen beschrieben (Zellen mit endogen erzeugter Zellbrut). Von besonderem Interesse ist aber die Tatsache, daß *Bloch*[1]) beim experimentell erzeugten Röntgenkrebs des Kaninchens histologisch sowohl im Primärtumor, als auch in den Metastasen einen besonderen Reichtum mehrkerniger Elemente unter den Krebszellen angetroffen hat. Die Zellbilder glichen morphologisch vollkommen den beim Röntgenerythem beschriebenen.

[1]) *Bloch*, Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38.

Die Rolle, welche die Mehrkernigkeit im Bilde der Röntgenreaktion spielt, läßt erwarten, daß auch bei anderen verwandten Strahlenreaktionen Mehrkernigkeit angetroffen werden könnte. Für Thorium X trifft dies tatsächlich zu. Ich verweise auf Abb. 23, welche das Bild einer Excision 18 Tage nach Applikation von Doramadsalbe darstellt. Der Reichtum an mehrkernigen Zellen ist in die Augen springend.

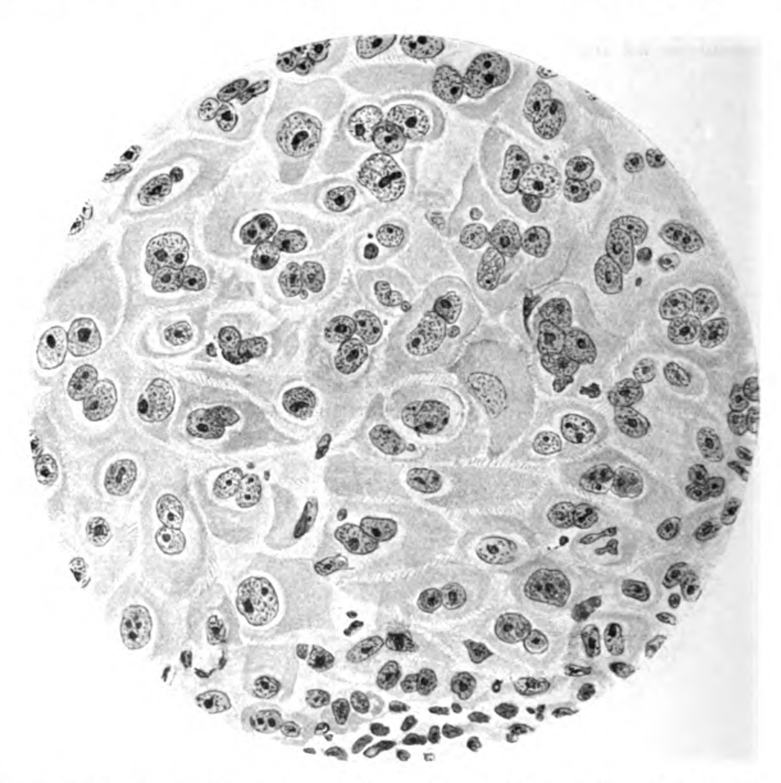


Abb. 23. Reaktion auf Doramad am 18. Tag. Epidermis: Polymorphismus, Mehrkernigkeit, neben normalen Kernen auch Kernrudimente.

Das Auftreten mehrkerniger Formen bei den Elementen der Cutis hat ein weniger spezifisches Gepräge, da man bei entzündlichen Vorgängen und besonders im Granulationsgewebe nicht allzuselten mehrkernige Zellen begegnet. Besondere Beispiele mehrkerniger Zellen sind die Fremdkörper-Riesenzellen, die Langhansschen Zellen. Auffallend bei der Röntgenreaktion dagegen ist die Häufung und das gleichzeitige Auftreten mehrkerniger Zellen bei allen möglichen Zellelementen: Fibroblasten, Endothelzellen, Muskelzellen, Fettzellen. Es äußert sich darin eine überraschende Einheitlichkeit in der Wirkungs-

weise der Röntgenstrahlen, welche auch die Grenzen zwischen mesodermalen und ektodermalen Zellen nicht respektiert. Tatsächlich bestehen zwischen dem Verhalten von epithelialen und bindegewebigen Zellen keine prinzipiellen Unterschiede, höchstens graduelle Abstufungen. Es ist in höchstem Grade wahrscheinlich, daß das spätere Auftreten und die langsamere Entwicklung der Veränderungen in der Cutis nicht der Ausdruck geringerer Strahlenempfindlichkeit sind, als vielmehr eine Folge ihrer besonderen Lebensbedingungen und Lebensfunktionen.

Daß dieselbe Bestrahlung auf epitheliale Zellen schädigend, auf bindegewebige fördernd (leistungssteigernd) wirken soll, wie das von manchen Autoren zur Erklärung der Wirkungsweise der Röntgenstrahlen beim Carcinom angenommen wird, kann sicher nicht zutreffen. Die Dosen, welche den in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionsbildern entsprechen, lagen alle unter der Carcinomdosis, die ich bei einzeitiger Bestrahlung auf Carcinome verabfolgte. Trotzdem kann ihre Wirkung sowohl für Epidermis, wie für Cutis nicht anders, denn als ausgesprochene Schädigung aufgefaßt werden.

Wenn wir das Bild der Spätveränderungen ins Auge fassen, dann erscheint das mesodermale Gewebe sogar viel stärker in degenerativem Sinn alteriert als die Epidermis. In letzterer finden wir keine pathologischen Zellen, während solche in der Cutis mehr oder weniger reichlich vorhanden sind. Es rührt dies wahrscheinlich davon her, daß sich die Epidermis ihres am meisten geschädigten Zellmaterials auf der Höhe der Reaktion oder auch später auf dem natürlichen Wege der „Mauserung" entledigt und aus den Reservezellen eine mehr oder weniger intakte neue Decke aufbaut. In der Cutis dagegen bleibt die geschädigte Zellmasse zum größten Teil liegen, und zwar weniger die Zellen mit manifesten Degenerationserscheinungen, welche wohl früher oder später untergehen und verschwinden, als alle jene Zellen, bei welchen die Schädigung latent vorhanden ist und erst bei besonderer Gelegenheit (Infektionen, Verletzungen usw.) zum Ausbruch kommt. Erst dann zeigt sich scheinbar ganz unvermittelt eine schwere Beeinträchtigung der Reaktions- und Teilungsfähigkeit der Zellen. Statt der Bildung gesunder zellreicher Granulationen als Schutzmauer gegen die äußere Noxe sehen wir passive Indifferenz, klinisch gekennzeichnet durch Topidität und geringe therapeutische Beeinflußbarkeit und histologisch durch Reaktionslosigkeit, Zellarmut und Neigung zu regressiven Prozessen (Nekrosen).

Es stellt sich noch die Frage, ob die Mehrkernigkeit für das Verständnis der Wirkungsweise der Röntgenstrahlen eine besondere Handhabe bietet. Die Mehrkernigkeit ist, wie wir gesehen haben, mit größter Wahrscheinlichkeit als die Folge amitotischer Teilungen aufzufassen. Ein

Teil beruht vielleicht auf pathologischer Karyokinese. Sowohl das eine wie das andere spricht dafür, daß wir abnorme Teilungsvorgänge vor uns haben, die auf eine Störung des Teilungsapparates der Zelle schließen lassen. Diese Erscheinung ist nicht neu. Sie ist schon wiederholt an andern Zellen und bei andern Lebewesen als eine Folge der Strahlenschädigung nachgewiesen worden. Wir stellen nur fest, daß auch die zelligen Elemente der Haut, und zwar ohne Unterschied, ob epithelialer oder mesodermaler Abstammung in ihrem reaktiven Verhalten gegen Röntgenstrahlen diesem anscheinend für alle Zellen und Zellarten gültigen Gesetze unterliegen.

Eine spezifische, andern Reizen nicht eigentümliche Wirkung der Röntgenstrahlen kommt darin allerdings nicht zum Ausdruck, denn wir kennen aus experimentellen Untersuchungen noch eine große Menge chemischer und physikalischer Noxen, welche auf die normale Zellteilung störend einwirken. [Erzeugung von Amitosen durch Kältewirkung, durch Zentrifugieren, Störungen der Karyokinese durch chemische Substanzen, durch ultraviolettes Licht usw. — Ich verweise auf die Darstellung von *Ernst* im Handbuch von *Krehl* und *Marchand*, Bd. III, 1. Abt., S. 314 u. ff., sowie besonders auf die experimentellen Arbeiten von *Galeotti*[1]) und von *Schiller*[2])].

Ob die übrigen im Bilde der Röntgenreaktion auftretenden Zellveränderungen, Polymorphismus, hydropische Schwellung usw. mit der gestörten Teilungsfunktion zusammenhängen, ihr über-, bei- oder untergeordnet sind, läßt sich vorerst wohl kaum entscheiden. Wir können nur feststellen, daß die abnormen Teilungen zeitlich allen anderen Veränderungen, in erster Linie degenerativen Alterationen im Protoplasma vorausgehen.

Daß die Mehrkernigkeit ein pathologisches Symptom darstellt, darüber besteht wohl kein Zweifel. Es sind zwar in der Literatur Beobachtungen mitgeteilt worden, daß amitotisch entstandene Zellen sich durch Mitose weiter fortpflanzen können. Dies scheint jedoch nicht die Regel zu sein. Man nimmt vielmehr an, daß eine durch Amitose entstandene mehrkernige Zelle einer weiteren normalen Teilung nicht mehr fähig ist. Dies dürfte auch bei den mehrkernigen Zellen in der Haut der Fall sein. Ihr plötzliches Verschwinden in der Epidermis im kritischen Stadium der 3. Welle läßt sich nicht anderes als durch Abstoßung oder Untergang erklären, denn nie habe ich eine mehrkernige Zelle im Stadium der Karyokinese gesehen.

Auch in der Cutis wird die mehrkernige Zelle kaum ein anderes Schicksal erfahren, da auch sie als ein pathologisches Produkt einer

---

[1]) *Galeotti*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **14**, 289. 1893.

[2]) *Schiller*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **27**, 560. 1909.

gestörten Teilungsfunktion zu betrachten ist. Allerdings ist sie der Gefahr des passiven Abschubs wie in der Epidermis nicht ausgesetzt, und es ist darum denkbar, daß ihre Lebensdauer noch eine ziemlich langbefristete sein kann. Ob die später gefundenen mehrkernigen Zellen einfach liegengebliebene Elemente darstellen oder später entstanden sind, läßt sich nicht entscheiden. Die pathologischen Reaktionen strahlengeschädigter Gewebe gegenüber später auftretenden Insulten beweisen allerdings, daß die Zellkrankheit, deren eines vielleicht wichtigstes Symptom eine Hemmung bzw. Störung des Teilungsapparates ist, noch sehr lange fortbesteht, und es liegt nahe, sie auch für das Auftreten abnormer Teilungsvorgänge verantwortlich zu machen.

V.

Der vorliegenden Arbeit ist das klinische Bild der Röntgenreaktion zugrunde gelegt worden, welches als Charakteristikum eine Gliederung in 3 Rötungswellen aufweist. Die Veranlassung zu der histologischen Studie war die Erwartung, im histologischen Bilde Aufschluß über das Wesen dieser eigentümlichen Erscheinung zu erhalten.

Wenn wir den Ablauf der histologischen Vorgänge nochmals überblicken, so gibt sich tatsächlich auch darin eine Gliederung in 3 Etappen zu erkennen:

1. Etappe: Akute Entzündung ohne zunächst erkennbare Ursache;

2. Etappe: Erscheinen von Mehrkernigkeit und anderen cellulären Alterationen in der Epidermis;

3. Etappe: Höhepunkt der epithelialen Veränderungen und daran anschließend Regeneration.

Die 3 Etappen gehen den Rötungswellen, soweit wir das aus der relativ beschränkten Zahl histologischer Bilder schließen dürfen, anscheinend parallel. Stets fällt der Zeitpunkt maximaler Rötung mit dem Höhepunkt der epithelialen Schädigung zusammen. Es fragt sich, ob Rötung und Zellveränderung auch kausal zusammenhängen. Das zeitliche Zusammentreffen spricht dafür.

Es gibt immerhin Fälle, wo trotz ausgesprochener Rötung die Zellveränderungen relativ gering sind und andererseits konnte ich in einem Falle, der klinisch ohne alle Rötung nur mit Pigmentierung ablief, doch histologisch im Zeitgebiet der 3. Welle sehr ausgesprochene Veränderungen im Epithel: reichlich mehrkernige Zellen, an einer Stelle sogar die Zeichen beginnender Auflösung finden. Ich gebe kurz das Protokoll dieses interessanten Falles:

Fall Nr. *127*. Dosis: 20 Minuten. Tag der Excision: 41, Reaktionsort: Oberarm. Reaktionsverlauf völlig rötungsfrei, vom 11. Tag an leichte Pigmentierung.

Epidermis: Verdünnt, reichlich 2-, seltener auch mehrkernige Zellen, ausgesprochener Größenpolymorphismus der Kerne, keine Mitosen. An einer Stelle

Verschmälerung maximal. Epidermis besteht nur aus 1—2 Zellagen. Zellen teilweise auseinandergedrängt durch Rundzellen, welche sich an der Epidermis-Cutisgrenze dort angesammelt haben. In der Basalschicht ziemlich reichlich Pigment.

Cutis: Mit Ausnahme der erwähnten Stellen, wo einzelne Rundzellen liegen, keine deutlichen Entzündungserscheinungen. Die in den Schnitten liegenden wenigen Schweißdrüsen anscheinend normal.

Die Fälle lassen sich aus der individuellen Variabilität jeder Gefäßreaktion erklären, die sich nicht in gesetzmäßige Schranken einzwängen läßt; allein sie müssen registriert werden und mahnen zur Vorsicht bei der Beurteilung der Zusammenhänge.

Daß die Gefäßreaktion der allem andern übergeordnete Vorgang sein soll, wie gewisse Autoren annehmen [*Ricker*[1]), *David* und *Gabriel*[2])] ist unwahrscheinlich. Es wäre schwer verständlich, daß dabei Zellveränderungen von so außergewöhnlichem Gepräge auftreten. Es ist viel naheliegender, in der degenerativen Schädigung der zelligen Elemente in erster Linie derjenigen in der Epidermis die oder eine der Ursachen der Entzündung zu erblicken, wobei ohne Zweifel das Verhalten der auch strahlengeschädigten Gefäße einen mitbestimmenden Faktor in bezug auf die Intensität der Rötung darstellen wird.

Die Annahme eines von den geschädigten Zellen ausgehenden Entzündungsreizes erklärt uns die 2. und 3. Rötungswelle. Unaufgeklärt bleibt die 1. Welle und vor allem auch das Intervall zwischen der 2. und 3. Welle. Die Zahl der Fälle, welche ein völlig rötungsfreies Intervall aufgewiesen haben, ist relativ gering (unter 150 Reaktionsbildern etwa 30 Fälle). Allein auch bei Reaktionen mit verschmolzenen Wellen macht sich sehr häufig das Intervall durch eine Absenkung der Rötungskurve bemerkbar. Wenn Rötung und Zellveränderung zusammenhängen, dann müßte das Intervall ein Nachlassen der cellulären Vorgänge bedeuten. Dies nachzuweisen ist natürlich nicht leicht und auch die histologischen Bilder lassen uns vorläufig noch im Stich, denn es ist schwer, aus ihnen nach Ablauf der 2. Welle irgendwelche wesentliche Unterschiede herauszulesen.

Eine eindeutige Antwort würde sich nur dann ergeben, wenn im Intervall mehrkernige Zellen und Polymorphismus gänzlich zurückgingen. Das ist aber a priori schon unwahrscheinlich, denn der Zustand der Mehrkernigkeit braucht die natürliche Lebensdauer einer Zelle nicht ohne weiteres zu verkürzen, so daß man sie unter Umständen längere Zeit in der Epidermis antreffen wird. Sie verschwindet tatsächlich erst nach Ablauf der Krisis, wenn durch eine intensive Regenerationstätigkeit in kurzer Zeit die ganze pathologische Zellmasse ersetzt und abgeschoben wird. Auch der eigentliche Vorgang der Amitose ist nicht leicht zu erkennen, nicht einmal auf der Höhe der 2. Welle, wenn

[1]) *Ricker*, Strahlentherapie **5**, 679. 1915.

[2]) *David* u. *Gabriel*, Strahlentherapie **16**, 372. 1923.

die amitotische Kernvermehrung sicher sehr lebhaft im Gange ist. Die Entscheidung der Frage bedarf demnach noch weiterer Untersuchungen.

In meiner 1. Publikation habe ich versucht, eine Erklärung für den wellenförmigen Ablauf des Reaktionsphänomens zu geben, wobei mir folgende Überlegungen wegleitend waren:

Das klinische Bild der Röntgenreaktion spricht dafür, daß es sich um ein periodisches Phänomen handeln könnte. Die Zahl der Röntgenwellen zeigt keine absolute Gesetzmäßigkeit unter zahlreichen Fällen mit 3 Rötungswellen treten gelegentlich auch solche auf, bei welchen klinisch 4 Wellen erscheinen. Am auffallendsten ist das Verhältnis von Latenzzeit und Reaktionsgröße. Für 3wellige Reaktionen ist die Latenzzeit der einzelnen Wellen innerhalb weiter Grenzen von der Dosengröße und Reaktionsgröße unabhängig. Die 3. Welle und mit ihr das Reaktionsmaximum liegen annähernd im selben Zeitgebiet, ob schwache oder intensive Reaktionen vorliegen. Individuelle Faktoren scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen.

Außer diesem 3welligen Reaktionstypus gibt es aber, wie wir schon gesehen haben, noch einen 2welligen, dessen beide Wellen zeitlich der 1. und 2. Welle des 3welligen Reaktionstypus entsprechen. Hier enthält schon die 2. Welle das Reaktionsmaximum, die 3. Welle fehlt vollständig. Zwischen diesen beiden Reaktionstypen scheint es keine Übergänge zu geben. Die Verkürzung der Latenzzeit für das Intensitätsmaximum ist eine ruckweise aus der 6. bis 8. Woche direkt in die 3. Die Bedingungen, unter welchen der eine oder der andere Reaktionstypus auftritt, sind nicht restlos aufgeklärt. Die Dosengröße ist zwar von Einfluß, aber nicht allein ausschlaggebend, denn bei derselben Dosis habe ich das eine Mal einen 2welligen, das andere Mal einen 3welligen Reaktionsverlauf beobachten können (Fälle Nr. 96 und Demuth, Abb. 16).

Diese durchaus paradoxen Erscheinungen lassen sich am besten mit der Annahme erklären, daß bestimmte zeitlich festgelegte und periodisch wiederkehrende Konstellationen existieren, welche Intensitätssteigerungen der Reaktion zur Folge haben. Je nach der Stärke der Wirkung, vielleicht auch aus anderen Gründen wird in einer früheren oder späteren Periode der Höhepunkt und damit auch der kritische Wendepunkt der Reaktion erreicht.

Bei dem starken Hervortreten von Teilungsvorgängen im histologischen Bild der Röntgenreaktion fragt es sich, ob ihnen für den Verlauf der Reaktion nicht eine besondere Bedeutung zukommt. Wir wissen vor allem aus Beobachtungen embryologischer Forschungen, daß im Ablauf von Teilungsvorgängen periodische Schwankungen auftreten können.

So hat *Gurwitsch*[1]) festgestellt, daß die Spermatogenese im Urodelenhoden synchron in epidemieartigen Wellen verläuft. Seine Schülerin *Sorokina*[2]) fand strengen Synchronismus der Mitosen bei den ersten Furchungsstadien von Seeigeleiern.

In neuerer Zeit hat *Kornfeld*[3]) sich in einer ausführlichen Arbeit sehr eingehend mit der Frage nach dem Vorhandensein von Zellteilungsrhythmen beschäftigt. Er verwendete als Untersuchungsobjekt das Corneaepithel von Urodelenlarven. *Kornfeld* konnte zunächst feststellen, daß Ernährung gleichsinnig in beiden Corneae eine Vermehrung der Mitosen bedingt. Die Wirkung tritt frühestens 6—7 Tage nach dem Beginn der Fütterung auf. Die genauere Analyse mit besonderer Berücksichtigung der einzelnen Zellteilungsstadien ergab aber noch unabhängig davon ein An- und Abschwellen der Teilungsintensität, und zwar wiederum völlig gleichmäßig in beiden Hornhäuten. Der Autor schließt daraus, daß die Zellteilungstätigkeit keineswegs auch nur annähernd konstant ist, daß vielmehr ein ziemlich rascher Wechsel zwischen Zeiten besteht, in welchen zahlreiche Zellen zur Teilung schreiten und Zeiten, in denen mehr Ruhe im Zellteilungsbetriebe herrscht. Aus den abgebildeten Kurven geht hervor, daß die Teilungsimpulse in Intervallen von 2—4 Tagen aufeinanderfolgen.

Stellen wir uns vor, daß auch in der Haut die Zellteilungstätigkeit nicht eine fortlaufend gleichmäßige ist, sondern schon unter normalen, eventuell auch erst unter pathologischen Bedingungen periodischen Schwankungen unterliegt, dann könnten wir darin eine Erklärung für den pulsierenden Charakter der Röntgenreaktion finden. Da die Störung der Kernteilungstätigkeit eine der wichtigsten Äußerungen der Strahlenschädigung darstellt und mit größter Wahrscheinlichkeit an der entzündlichen Rötung mitverantwortlich ist, dann müssen periodische Schwankungen in den Teilungsvorgängen auch periodische Alterationen im klinischen Krankheitsbild zur Folge haben. Die Rötungswellen zum mindesten die 2., 3. und auch noch weitere würden dann mit pathologischen Äußerungen einhergehenden Teilungswellen entsprechen.

Wenn wir vom Standpunkte dieser Hypothese aus die histologischen Bilder betrachten, dann finden sich in ihnen zweifellos Anhaltspunkte dafür: die reichlichen degenerativen Teilungen der 2. Welle, die degenerativen und regenerativen Teilungen der 3. Welle. Ob man berechtigt ist, die Vorstellung gestörter Teilungstätigkeit als Ursache der Entzündung auch auf die 1. Welle zu übertragen, mag dahingestellt bleiben. Die abnormen Mitosen und das rasche Verschwinden von Teilungsvorgängen sind jedenfalls die Äußerung einer pathologischen Unterdrückung der normalen Teilungstätigkeit.

Auf eine weitere Diskussion meiner Hypothese einzutreten, die nur einen Erklärungsversuch darstellt, erscheint mir zur Zeit noch wenig nutzbringend, da noch zu vieles im histologischen Bilde der Aufklärung bedürftig ist, so vor allem der Zusammenhang zwischen Rötung und

[1]) *Gurwitsch*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **32**. 1911.
[2]) *Sorokina*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **35**. 1912.
[3]) *Kornfeld*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **50**, 526. 1922.

Zellveränderungen. Dann ist auch das Verhältnis der Zellteilungsvorgänge zu den übrigen degenerativen Erscheinungen an Kern und Protoplasma (Größenpolymorphismus, hydropische Schwellung) noch ein unklares, und wir stehen zunächst noch vor der primitiven Frage, was Ursache, was Wirkung ist.

Die Frage nach der eigentlichen Ursache der Periodizität im Bilde des Röntgenerythems harrt noch einer präzisen Beantwortung. Das interessante Phänomen muß aber dazu anregen, der Frage rhythmischer oder periodischer Vorgänge im normalen und pathologischen Geschehen der Haut weiter nachzugehen, und zwar nicht nur in bezug auf Teilungsvorgänge allein, sondern auch nach andern Richtungen (vegetative Funktionen, Reagibilität usw.).

Zusammenfassung.

Die akute Röntgendermatitis verläuft klinisch häufig unter dem Bilde dreier aufeinanderfolgender isolierter oder konfluierter Rötungswellen, deren Beginn durchschnittlich in die 1., 3. und 6. Woche fällt.

Bei der *1. Welle* (Früherythem der Autoren) findet man in der Epidermis nur sehr geringe Veränderungen (am auffallendsten ist das Auftreten pathologischer Mitosen), dagegen in der Cutis die Zeichen echter Entzündung: Gefäßerweiterung, Rundzellinfiltration und mit Regelmäßigkeit eine mehr oder weniger reichliche Durchsetzung der Schweißdrüsen, seltener auch der Haarbälge, mit polynucleären Leukocyten.

Die *2. Welle* ist charakterisiert durch Veränderungen in der Epidermis: Unregelmäßigkeit in bezug auf die Größe der Kerne (Größenpolymorphismus) und Mehrkernigkeit. Die Mehrkernigkeit beruht wahrscheinlich auf Amitose. Sie ist das Zeichen einer nach längerer Teilungsruhe (Intervall zwischen 1. und 2. Welle) wieder erwachten Teilungstätigkeit, die aber nicht mehr normalen, sondern pathologischen Verlauf nimmt. Echte Mitosen kommen auch vor; sie sind aber selten und in der Regel abnormal.

Die *3. Welle* zeigt dieselben Charakteristica wie die 2. in noch vermehrtem Maße. In der Regel treten bei stärkeren Reaktionen die Zeichen ausgesprochener Zellentartung hinzu (hydropische Schwellung). Die Epidermis erfährt dabei eine zunehmende Verdünnung, zuweilen bis zur vollständigen Auflösung. Damit ist der Höhepunkt der Reaktion erreicht (Krisis); denn nun setzt unter Wiedererscheinen normaler Mitosen eine intensive Regenerationstätigkeit ein, vermutlich von weniger geschädigten Elementen (Ruhezellen, Reservezellen?) ausgehend. Die reparierte Epidermis weist in der Regel eine starke Verbreiterung auf und enthält keine mehrkernigen Zellen mehr.

In der Cutis zeigen sich während der 2. Welle nur sehr geringe Entzündungserscheinungen. Auch während der 3. Welle und selbst in

ihrem Höhepunkt ist die Entzündung sehr wenig ausgesprochen (Hemmungserscheinung?). Charakteristische Veränderungen treten erst im Verlauf und nach Abschluß der 3. Welle auf. Dieselben bestehen in Hypertrophie, hydropischer Blähung und Mehrkernigkeit von Fibroblasten, Endothelzellen, Muskelzellen und zuweilen auch Fettzellen.

Neben dem 3welligen Reaktionstypus, bei welchem der Höhepunkt der Reaktion in der 6. bis 8. Woche eintritt, gibt es noch einen ausgesprochen 2welligen, welcher schon in der 3. Woche, also im Zeitgebiet der 2. Welle des 3welligen Typus seinen Kulminationspunkt erreicht. Es handelt sich dabei in der Regel um kräftige Reaktionen.

Histologisch entspricht die 1. Welle dieses Reaktionstypus vollständig dem schon beschriebenen Bilde. Dagegen gleicht die 2. Welle nicht der 2. Welle des 3welligen Typus, sondern sie weist bereits die charakteristischen Züge der 3. Welle auf: Mehrkernigkeit, Degeneration, Einschmelzung, Regeneration.

Es erscheint wahrscheinlich, daß der 2wellige Typus aus dem 3welligen dadurch entsteht, daß bei ihm wegen der Intensität der Vorgänge schon die 2. Welle den kritischen Scheitelwert erreicht, welcher die Wendung im Reaktionsverlauf bedingt.

Während die Epidermis nach Ablauf der Reaktion nur noch eine mehr oder weniger lang andauernde Verbreiterung aufweist, cytologisch aber bis auf die Pigmentierung und eine zuweilen diffuse Hypertrophie der Epithelzellen normal erscheint, finden sich in der Cutis Monate, selbst Jahre nach der Bestrahlung noch die Zeichen cellulärer Schädigung. Dieselben bestehen in Hypertrophie, hydropischer Blähung und besonders auch Mehrkernigkeit einzelner Fibroblasten, Endothelzellen und Gefäßmuskelzellen. Hierin und in der auf einer Hemmung der Teilungsfähigkeit der Zellen bestehenden Zellarmut der Cutis dokumentiert sich eine deutliche Minderwertigkeit des Gewebes und muß eine Erklärung gesucht werden für die paradoxen Reaktionen gegenüber äußeren Insulten, z. B. das Auftreten schwerer Läsionen (Ödeme, Nekrosen) aus ganz geringfügigen Anlässen heraus.

Wohl die charakteristischste Zellveränderung im Bilde der akuten Röntgendermatitis ist die Mehrkernigkeit. Sie ist der Ausdruck einer Störung im Teilungsapparat der Zellen, welche sich in einheitlicher Weise bei allen Elementen der Haut epithelialen und mesodermalen manifestiert.

Für das Bild der Strahlenreaktion hat die Mehrkernigkeit der Epidermiszellen eine fast pathognomonische Bedeutung, da sie in gleich starker Ausbildung nur noch bei präkanzerösen und carcinomatösen Prozessen angetroffen wird.

Über atypische Urticariaformen.

Von

Regierungsrat Dr. **Hugo Fasal.**

(Eingegangen am 29. September 1924.)

Unter *Urticaria* im engsten Wortsinn wird das Auftreten von Quaddeln verstanden, welche sich durch die Flüchtigkeit der Erscheinungen, verbunden mit intensivem Juckreiz, charakterisieren. Diese Begriffsbestimmung hat im Laufe der Jahre durch Zuzählung verschiedenartiger Krankheitsbilder eine ganz wesentliche Erweiterung erfahren.

Dadurch sind aber die Charakteristika der Erkrankung nun derart verwischt worden, daß oft mit Berechtigung ein Zweifel erhoben werden kann, ob die Zuzählung einer solchen Hauterkrankung zur Urticaria, sei es nun zur akuten oder chronischen Form, überhaupt noch statthaft ist. Aus dieser zweiten Hauptgruppe mögen 2 seltenere Krankheitsbilder, die schon vielfach das Interesse der Dermatologen erweckt haben, Erwähnung finden.

a) *Urticaria pigmentosa.*

Die Urticaria pigmentosa (*Sangster*, *Nettleship*, *Mourant*, *Baker*, *Tilbury*, *Fox*) oder xanthelasmoidea (*Tillbury Fox*) — auf die Literatur kann nicht eingegangen werden — tritt sowohl in makulöser als auch tuberöser Form auf.

Als besonderes Charakteristikum kommt der Urticaria pigmentosa in Gegenüberstellung zur Urticaria cum pigmentatione in der Regel ein bestimmter *histologischer Befund* zu: das Auftreten von *Pigment*, dabei eine Ansammlung von *Mastzellen*, und zwar entweder in direkter Herdform knapp unterhalb der Epidermis oder aber auch als weniger intensiv ausgeprägte perivaskuläre Infiltrate. Ein weiteres Kriterium ist das Alter der Patienten. Als Regel galt bisher das Auftreten in der *frühen Kindheit*, eventuell schon bei der Geburt bestehend, und wird vielfach die Pubertät als Grenze betont. Allerdings hat dieses Kriterium durch Beobachtungen von *Jadassohn* u. a. eine wesentliche Einschränkung dahin erfahren, daß auch im späten Lebensalter die Urticaria pigmentosa beobachtet wurde (*Blumer*, *Darier*, *Gutmann*, *Scherber*, *Hoffmann*).

59*jähriger Patient.* Keine ähnliche Erkrankung in der Ascendenz oder bei den Nachkommen. 1912 Rotlauf, vor 25 Jahren Acne am Gesicht und Rücken, sonst niemals hautkrank. Erstmaliges Auftreten der Hauterkrankung im August 1923, ohne irgendwelche Beschwerden, kein Juckreiz.

Mittelgroß, gut entwickelt, nicht sehr muskulös. *Hautstatus*: Integument in toto ziemlich gebräunt, besonders an den frei getragenen Partien des Körpers. Dichte Aussaat eines disseminierten Exanthems, besonders an Stamm und Extremitäten. Efflorescenzen einzelnstehend, keine Konfluenz, besonders reichlich

am Rücken in der Gegend der rückwärtigen Schweißfurche, ad nates und auch an der Innenseite der Oberarme. Ihre Größe schwankt von Stecknadelkopf- bis über Linsengröße, teils vollständig im Hautniveau gelegen, teils wenig, oft ausgesprochen plateauartig eleviert, teils aber auch direkt papulös. Ebenso differiert auch ihre Farbe, teils lebhaftes entzündliches Rot bis Braunrot, teils ein Dunkelbraun, manche ausgesprochen Sepiabraun. Besonderes Hervortreten dieser Farbenerscheinungen durch Reiben der Haut. Konsistenz der Efflorescenzen herabgesetzt, als weich zu bezeichnen. Besonders reichlich Efflorescenzen in Gegend der Achselhöhle und an der Innenseite der Oberschenkel. Dagegen vollständiges Freibleiben der Handteller und Fußsohlen.

Dieses Krankheitsbild bestand während der ganzen Zeit der Beobachtung in seinen groben Umrissen unverändert fort. Variationen waren insofern festzustellen, als durch Einwirkung von Traumen sich die bestehenden Efflorescenzen beträchtlich elevierten, und ihre Farbe ein entzündliches Kolorit aufwies, dabei auch zweifelsohne zahlenmäßig eine Vermehrung der Efflorescenzen auftrat. Während der ganzen Zeit der Beobachtung keine Rückbildungserscheinungen, kein Abflachen, keine Schuppung. Niemals Drüsenschwellungen. Schleimhaut der Mundhöhle frei.

Die interne Untersuchung des Pat. ergab einen negativen Befund. Blutbefund: Wassermann negativ, Blutdruck 105. Differentialzählung: keine erheblichere Abweichung von den normalen Zahlen, jedoch 5% Mastzellen. Harnbefund normal.

Histologie: In den Hämalaun-Eosinpräparaten eines excidierten Hautstückes aus der Achselgegend die Epidermis über den Efflorescenzen verdickt, jedoch ohne Zunahme des Stratum corneum, Volumzunahme der interpapillären Retezapfen. In den Epithelzellen der Basalzellenschichte und auch des Rete Malpighi Auftreten eines hellen Pigmentes. Der Papillarkörper der Cutis stärker ausgeprägt, teilweise schon in diesem, oft nur durch einen schmalen Bindegewebsstreifen vom Epithel getrennt Auftreten einer herdweisen Anhäufung von verschiedenartigen Zellen: neben kleinen Lymphocyten überwiegend Zellen von beträchtlicher Größe und unregelmäßig gestalteter Form, die in ihrem Protoplasma, was allerdings nur bei bestimmten Tinktionsmethoden zur Darstellung zu bringen ist, *Granula* aufweisen, während ihr Kern in der Regel exzentrisch gelegen ist, also wahrscheinlich Mastzellenanhäufungen. Daneben noch eine dritte Zellgattung, durch die intensivere Rotfärbung des Protoplasmas charakterisiert, eosinophile Zellen. Bei spezifischen Färbungen, z. B. Pyronin-Methylgrün, rötlichbraune Granula in den großen Zellen mit dem reichen Protoplasma darstellbar. Die Zellen finden sich, wie diese Färbung zeigt, einerseits in Herdform aneinandergelagert, dann aber auch in einzelnen Exemplaren um die Gefäße der Umgebung. Bei einer Thioninfärbung kann man diese gleichen Granula in einem rötlich-violetten Farbenton darstellen.

Zusammenfassend ergibt sich als histologischer Befund das Auftreten von Mastzellen vor allem in *Herdform* knapp unterhalb der Epidermis mit *Pigmentanhäufung* in der letzteren und vereinzelten Mastzellenelementen um die angrenzenden Gefäße.

Differentialdiagnostisch kommen, wenn man von einer Urticariaform vorderhand Abstand nimmt, mehrere Erkrankungen in Frage: eine Lues, ein leukämischer Prozeß, ein Syringom und eine Pityriasis lichenoides chronica. Der 1jährige Bestand ohne wesentliche Änderungen und der negative Ausfall der Wassermannschen Blutprobe lassen eine Lues, der negative Blutbefund eine Leukämie und der histologische Aufbau ein Syringom ausschließen. Zu Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose könnte es gegenüber der Pityriasis lichenoides chronica Juliusberg kommen; gegen welche Diagnose, abgesehen von klinischen Kriterien, der histologische Befund spricht.

Wenn auch in unserem Falle an der Diagnose Urticaria pigmentosa nicht zu zweifeln ist, so verdienen doch gewisse Momente mit Rücksicht

auf die bisherigen Mitteilungen eine kurze Besprechung. So muß vor allem betont werden, daß es sich um einen *59 jährigen Patienten* gehandelt hat. Wenn auch *Jadassohn* das Verdienst zukommt, auf die Unrichtigkeit der herrschenden Meinung, die Urticaria pigmentosa gehöre in das jugendliche Alter, hingewiesen zu haben, so sind doch ältere Individuen mit dieser Erkrankung nicht allzu häufig. Wieso es allerdings kommt, daß die von *Jadassohn* festgestellte Tatsache des gehäuften Auftretens der Urticaria pigmentosa bei Erwachsenen in den letzten Jahren durch neue Beobachtungen bestätigt wird, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Bei einer Durchsicht der Literatur finden sich in den letzten Jahren zirka 50 Fälle, wenn auch nicht alle in so hohem Alter, von Urticaria pigmentosa. Ob diese Beobachtung auf eine Ausdehnung der Erkrankung auch auf das höhere Alter zurückzuführen ist oder aber ob nicht vielleicht durch eine bessere Kenntnis des Krankheitsbildes und durch den Jadassohnschen Hinweis die Aufmerksamkeit der Fachkollegen auf diese Affektion gelenkt wurde, läßt sich schwer entscheiden. Ein Befund, der in unserem Falle erhoben wurde, soll neben dem hohen Alter des Patienten ebenfalls noch Erwähnung finden: *die Vermehrung der Mastzellen* (siehe auch Fall *Kerl*) im Blut.

Ein Gedanke verdient vielleicht noch kurz eine Erörterung. Wenn auch auf Grund der klinischen Erscheinungen und der bisherigen Nomenklatur die Zuteilung unseres Falles zur Urticariagruppe gewiß gerechtfertigt erscheint, so ist damit doch gewiß nur einer äußeren Erscheinungsform Genüge getan, ohne jedoch in histogenetischer Hinsicht eine Erklärung geben zu können. Hier soll nur jener Anschauungen gedacht werden, welche die Urticaria *pigmentosa mit den Naevi in Zusammenhang bringt,* ja sogar zur Bezeichnung Urticaria naeviformis durch Uliczka führte und welche die nach der Pubertät auftretenden Fälle von Urticaria pigmentosa als Naevi tardi auffaßt (Bloch). Bei der Verschiedenartigkeit der Einstellung zum Naevusbegriff im allgemeinen soll auf diesen Zusammenhang nur hingewiesen werden, ohne dazu eine persönliche Stellung zu nehmen.

b) Urticaria perstans verrucosa.

Der Name *Urticaria perstans verrucosa* wurde im Jahre 1899 von *Kreibich* geprägt. In der nichtdeutschen Literatur findet sich ein Krankheitsbild unter der Benennung *Prurigo nodularis Heydt oder Lichen obtusus cornée,* das unserer Meinung nach mit der Urticaria perstans verrucosa Kreibich identisch ist. Von dem in Rede stehenden Krankheitsbild sind bis nun nur wenig Beobachtungen vorliegend, während von dem nahe verwandten der Urticaria perstans papulosa eine beträchtliche Anzahl von Fällen mitgeteilt wurde.

39*jährige Frau* mit negativer Familienanamnese. In der Kindheit niemals eine Hauterkrankung, im 19. Lebensjahr das erstemal ohne erinnerliche voran-

gegangene Magendarmindisposition Auftreten eines heftigen Juckens an den Oberarmen. Infolge des heftigen Kratzens und Reibens stellten sich damals die ersten Knötchen auf den Oberarmen ein, denen allmählich immer, von heftigem Juckreiz begleitet, neuerliche Efflorescenzen folgten, die späterhin auch an den Beinen sich lokalisierten.

Status: Mittelgroße, kräftige Patientin mit gut entwickelter Muskulatur. Haut glatt, weich und zart, subcutane Fettgewebe normal. Gesicht und Stamm vollständig frei von Erscheinungen. An den Streckseiten der Oberarme und Unterarme zahlreiche papulöse Efflorescenzen verschiedener Größe, die bis auf den Handrücken sich fortsetzen und spärlich auch auf der Beugeseite des Unterarmes in Erscheinung traten. Die Anzahl der Efflorescenzen war bei Aufnahme des Status 35 am rechten, 25 am linken Arm. Die Knötchen prominieren $^1/_2$—1 cm über die Hautoberfläche, erreichen oft bis Kirschengröße, fühlen sich sehr derb an und grenzen sich scharf gegen die Umgebung ab. Einige von ihnen sind am höchsten Punkte der Epidermis entblößt und mit einer hämorrhagischen Kruste bedeckt. Farbe verschieden, teils braunrot, teils gelbbraun, die größeren mehr gelblich. Diese größten, ältesten Efflorescenzen zeigen entweder eine besonders deutliche Felderung der darüberziehenden Haut oder aber direkt eine papilläre bis verruköse Beschaffenheit, die bei den Efflorescenzen an den unteren Extremitäten, vor allem in der Gegend des Sprunggelenkes, derart deutlich ausgeprägt ist, daß man auch an Verrucae vulgares denken könnte. Dabei sind die Streckseiten der Unterschenkel vollkommen frei, die Beugeseiten aber, besonders die Wadengegend und die Gegend des lateralen Malleolus reichlich befallen. Die Haut selbst zeigt im Bereiche der oberen Extremitäten vereinzelte Kratzeffekte, die in der Längsrichtung verlaufend, in der Fortsetzung der verrukösen Efflorescenzen zu finden sind. Interner Befund, Blut- und Harnbefund normal. *Histologie*: In den mit den gewöhnlichen Farbstoffen (Hämalaun-Eosin, van Gieson, Resorcin-Fuchsin und polychromem Methylenblau) gefärbten Präparaten ist die mächtig verdickte Epidermis mit einer Hornschicht bedeckt, welche die ganze Dicke der Epidermis beträchtlich überragt und noch spärliche Kerne aufweist, die Keratohyalinschicht verbreitert, das Rete Malpighi annähernd normal. Dagegen senkt sich aber die Epidermis in mächtigen Zapfen in die Tiefe (Hyper-, Para- und Akanthose). Da die Oberfläche uneben ist, ragen Hornmassen kegelförmig nach aufwärts und erklären so die klinisch warzenähnliche Beschaffenheit. Bindegewebe der Cutis propria zu dicken Bündeln umgewandelt, außerordentlich plump, in seiner Verlaufsrichtung verworren, schließt ein herdweises Infiltrat ein. Diese Entzündungsherde bestehen aus Lymphocyten, jungem Bindegewebe und vereinzelt auch eosinophilen Zellen. Die Entzündungsherde setzen sich ziemlich weit nach abwärts bis an die Grenzen des subcutanen Fettgewebes fort.

Zusammenfassend handelt es sich um Veränderungen in der Epidermis, die als warzenartige, hyperkeratotische zu bezeichnen sind und einen Entzündungsprozeß in der Cutis mit Infiltrationsresten, Neubildung und Sklerosierung des Bindegewebes, also Bilder, die auf eine chronische Erkrankung auf entzündlicher Basis hinweisen.

In differentialdiagnostischer Hinsicht kommen nur wenige Erkrankungen in Frage. Einige Efflorescenzen erinnern direkt an Warzen, abgesehen davon, daß die verruköse Oberfläche doch nicht den ausgeprägten papillären Aufbau der Verrucae vulgaris zeigt, ist die Lokalisation der Efflorescenzen disseminiert an Oberarmen und unteren Extremitäten, nicht mit dieser Diagnose in Einklang zu bringen. Als wichtigstes Kriterium muß aber der heftige Juckreiz hervorgehoben werden, der den Verrucae vulgares niemals zukommt. Schwieriger vielleicht gestaltet sich die Differenzierung gegenüber einem Lichen ruber verrucosus. Wenn man den letzteren als eine besondere Erscheinungsform des Lichen ruber

planus auffaßt, so wird vor allem bei der Differentialdiagnose die Feststellung wenigstens des einen oder anderen Lichen ruber planus-Knötchens an irgendeiner Prädilektionsstelle der Haut oder vielleicht das Befallensein der Schleimhaut in der Differentialdiagnose eine bedeutende Rolle spielen. Aber auch sonst kommt ja gerade dem Lichen ruber eine besondere Lokalisation zu, die mit unserem Fall nicht in Einklang zu bringen ist. Aber selbst jene Fälle von Lichen ruber verrucosus, bei welchen sich plane Knötchen vielleicht nicht finden lassen, zeigen doch auch an ihren Efflorescenzen noch einen Anklang an die ursprüngliche Form: Dazu gehört, daß die polygonalen Einzelefflorescenzen die bläuliche Farbe mit dem recht charakteristischen Wachsglanz der Oberfläche zeigen. Alle diese Charakteristica waren in unserem Falle in keiner Weise zu erheben, so daß also die Differentialdiagnose auch dieses Krankheitsbild — den Lichen ruber verrucosus — ablehnen mußte.

Versucht man nun den beobachteten Fall auf Grund der bisherigen Mitteilungen zu diagnostizieren und damit auch einer Krankheitsgruppe zuzuteilen, so kommt wohl dem Juckreiz, der nicht nur subjektiv angegeben, sondern durch die Kratzeffekte objektiv bewiesen erscheint, als jenem Symptom, das dem Ausbruch der Hauterscheinungen voranging und bei jedem Neuauftreten wieder in Erscheinung trat, gewiß die allererste Rolle zu. Da die Quaddelbildung als alleinige Erscheinungsform der Urticaria heute als zu eng gefaßt gezeichnet werden muß, da auch papulöse Efflorescenzen dieser Krankheitsgruppe zugeteilt werden, so ist auch in den Efflorescenzen als solchen kein Hindernis gelegen, die Erkrankung auf Grund des im Vordergrund stehenden Symptoms des Juckens der Urticaria zuzuzählen. Dabei kommt mit Rücksicht auf den jahrelangen Bestand der Affektion und der Organisation der Efflorescenzen durch Auftreten neugebildeten Bindegewebes nur eine chronische Form der Urticaria in Frage. Trotzdem aber wäre dem Krankheitsbild als solchem ein Zwang angetan, wenn man von einer Urticaria perstans papulosa schlechthin sprechen möchte, weil ja dadurch eine ganz besondere Erscheinung, das Auftreten der warzenähnlichen Efflorescenzen, vernachlässigt würde. In der von *Kreibich* gewählten Namensgebung „Urticaria perstans verrucosa“ finden alle erhobenen Charakteristica eine vollständige Würdigung und glauben wir daher mit Recht, diese Namensgebung auch für unseren Fall in Anwendung bringen zu sollen.

Auf eine *ausführliche Literatur* dieser Krankheitsform noch einzugehen, dürfte sich deswegen erübrigen, weil ja im Jahre 1920 von *Hirsch* und *Bruck* gelegentlich der Mitteilung eines Falles aus der Zumbusch'schen Klinik auf die bisherigen Beobachtungen bereits eingegangen wurde. Seit dieser letzten zusammenfassenden Arbeit wäre nur noch die Arbeit von *Bueler* zu erwähnen. Er betont ausdrücklich die Übereinstimmung seines histologischen Befundes mit den Kreibich'schen Fällen und sieht in dem Lichen obtusus cornée der Franzosen die Urticaria perstans papulosa der deutschen Schule.

Im Falle *Barber* entwickelte sich bei einer 31 jährigen Frau an den Streckseiten der Extremitäten derbe Knötchen, nachdem ein urticarieller Ausbruch vorausgegangen war und die Efflorescenzen teilweise eine ausgesprochene verruköse Form zeigten.

Dohi fand die Knötchen der Urticaria verrucosa stets erbsen- bis haselnußgroß. Er akzeptiert die Einteilung *Kreibichs* in Urticaria papulosa und verrucosa.

Tagewa beobachtete einen Studenten, der ebenfalls papulöse Efflorescenezn zeigte, von denen allerdings einige nur eine verhornte Oberfläche aufwiesen.

Wagner wählte für den von ihm demonstrierten Fall die Bezeichnung Urticaria perstans verrucosa. Bei der 35jährigen Frau bestanden seit 11 Jahren persistierende Urticariaquaddeln, die sich in Knoten umwandelten, besonders reichlich an den Extremitäten in Erscheinung traten und vereinzelt verruköse Beschaffenheit aufwiesen. Er nimmt auch zur Bezeichnung dieser Erkrankung insofern Stellung, als er die übrigen, in der Literatur sich findenden Benennungen wie Lichen obtusus corneus, Tuberosis nodularis, Neurodermitis nodularis, Lichenifikation nodulaire als den pathogenetischen Grundlagen nicht entsprechend, ablehnt.

Auch wir möchten uns diesem Wagner'schen Standpunkt, der ja als von der Klinik *Kreibich* mitgeteilt, jedenfalls der Auffassung jenes Autors entspricht, der als erster diese Erkrankung beschrieb, anschließen und für den mitgeteilten Fall die Bezeichnung „Urticaria perstans verrucosa" als *die zutreffendste* wählen.

Wenn die beiden Beobachtungen — die Urticaria pigmentosa und die Urticaria perstans verrucosa — unter dem gemeinsamen Titel zur Kenntnis seltener Urticariaformen beschrieben worden sind, so soll daraus nicht eine prinzipielle Stellungnahme unsererseits zur Urticaria überhaupt gefolgert werden. Zweifellos bestehen für die 2. Beobachtung — die Urticaria perstans verrucosa — im Ablaufe des klinischen Bildes, wie wir das ja schon betont haben, derart gewichtige Momente, daß eine Zuteilung zur großen Gruppe der urtikariellen Hauterscheinungen gerechtfertigt ist. Ob aber dieser Standpunkt für unsere 1. Mitteilung — die Urticaria pigmentosa — ebenfalls aufrecht zu erhalten ist, darüber hegen wir insofern berechtigte Zweifel, weil einerseits das Moment des Juckens in vielen Fällen, wie auch in dem unseren, vollständig fehlt und vor allem weil das anatomische Substrat, das Auftreten von Mastzellentumoren ein derart eigenartiges ist, daß eigentlich für die Zuteilung zu den Urticariaformen nur die vorübergehende Quaddelbildung auf äußere traumatische Reize als positives Kriterium erhoben werden kann. Wenn wir daher die Urticaria pigmentosa bei der Begriffsbestimmung, wie wir sie in unserem Fall festgelegt haben, zu den selteneren Urticariaformen einreihten, so geschieht das in völliger Kenntnis der bestehenden Mängel und ist nur der Ausdruck einer alten Gepflogenheit, da es uns derzeit noch unmöglich erscheint, eine bessere Einteilung an Stelle der alten zu setzen.

Literatur (Auszugsweise).

Barber, Case of prurigo nodul. Proc. of the roy. soc. of med. **17**, Nr. 2, S. 3. — *Bueler*, Über Lichen obtusus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 117. — *Dohi*, Über Urticaria perstans. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **21**, 45. — *Hirsch-Bruck*, Ein Fall von Urticaria perstans verrucosa. Dermatol. Zeitschr. **29**, 216. (Daselbst Literatur bis 1920.) — *Tagewa*, A case of urticaria perstans verrucosa. Japan. journ. of dermatol. a. urol. **39**, Nr. 3, S. 9. — *Uliczka*, Zwei bemerkenswerte Fälle von Urticaria xanthelasmoidea. Dermatol. Wochenschr. **78**, 497. — *Wagner*, Urticaria verrucosa, Urticaria perstans verrucosa. Zentralbl. f. Dermatol. u. Syphilis **8**, 162.

Gummihaut (Cutis laxa) mit dominanter Vererbung.

Von

Dr. Kurt Wiener,
Hautarzt in Breslau.

(*Eingegangen am 29. Dezember 1924.*)

Mit dem Namen Cutis laxa sind sehr verschiedenartige Zustände bezeichnet worden. Wir müssen alle Zustände erhöhter Dehnbarkeit oder von Zuweitsein der Haut ausschalten, die nur einen Teil des Hautorgans betreffen (z. B. Cutis verticis gyrata, Anetodermien, Fibromata mollusca usw.), und den Begriff für diejenige Anomalie reservieren, bei der die ganze Haut abnorm *dehnbar* und *verschieblich*, dabei aber vollkommen *retraktionsfähig* ist.

In bezug auf die physikalischen Verhältnisse möchte ich mich auf die Darlegung beziehen, welche *P. Cohn* in Anlehnung an die Bemerkungen *Jadassohns* 1906 gegeben hat. Es wäre demnach wohl am geeignetsten, wenn man die Bezeichnungen Cutis laxa oder hyperelastica, von denen die eine klinisch, die andere physikalisch unbegründet ist, fallen ließe und statt dessen „Gummihaut" sagte, wie man auch schon von „Gummimensch" sprach (*Riecke* von „Kautschukmenschen").

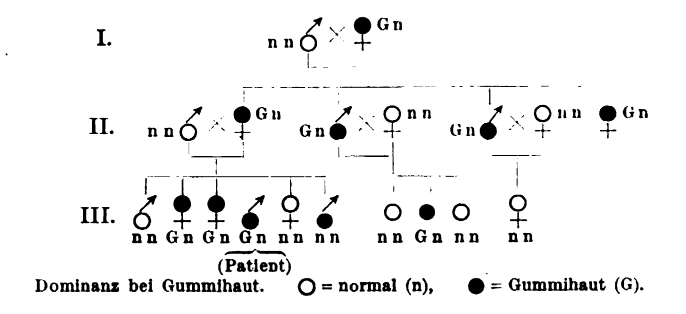
Die Zahl der publizierten Fälle ist gering; einzelne sind wohl auch mehrfach erwähnt. Das anatomische Substrat ist strittig (vgl. u. a. *P. Cohn*). Ich kann dazu nichts beitragen. Mein Fall verdient aber der Erblichkeitsverhältnisse wegen besondere Beachtung.

Arbeiter, 30jährig, Schmierölacne. Groß und kräftig, innerlich gesund, Hautfarbe etwas fahl. In der Haut des Scrotums zahlreiche meist mit einem Comedo versehene dunkelgelbe kleinerbsen- bis kirschgroße Talgcysten. Die Haut an der ganzen Körperoberfläche weit über das normale Maß hinaus verschieblich und dehnbar. Es gelingt leicht, an Brust, Rücken, Oberarm 7—8 cm, an den Hüften sogar 11 cm hohe Falten aufzuheben. Selbst an der behaarten Kopfhaut und auf den Handtellern ist es möglich, die Haut in Falten abzuziehen.

Der Kranke leidet unter seinem Zustand nicht wesentlich. Nur bilden sich gelegentlich nach Traumen und Überdehnungen der Haut große schmerzhafte Hämatome. Die Anomalie besteht so lange, wie sich Pat. erinnern kann.

Die histologische Untersuchung von Hautstückchen vom Scrotum, die zusammen mit Atheromen excidiert wurden, ergab keinen sichtbaren pathologischen Befund.

Das Krankheitsbild ist also typisch. Die Hautanomalie ist aber ausgesprochen familiär. Und zwar ergibt der nach den Angaben des intelligenten Mannes aufgenommene Stammbaum folgendes Bild.



Dominanz bei Gummihaut. ○ = normal (n), ● = Gummihaut (G).

Es waren also in 3 Generationen 10 Individuen mit der Gummihaut behaftet, und zwar gleichviel von beiden Geschlechtern. Bei einem Individuum konnte das Geschlecht nicht mehr eruiert werden. Die Konsanguinität der Großeltern des Pat. beweist hier nichts für einen recessiven Erbgang (vgl. *Lenz*, *Siemens*), da ja die Stammutter bereits abnorm war, die Anomalie also nicht erst in der Nachkommenschaft zweier scheinbar (paratypisch) gesunder, aber mit der recessiven Erbanlage versehener Menschen aufgetreten ist. Würde es sich um recessive Erblichkeit handeln, so müßten die Ehen zwischen den abnormen, also in bezug auf die pathologische Anlage homozygoten und normalen Individuen aus fremden Familien, bei denen man doch wegen der großen Seltenheit der Anomalie eine latente recessive Anlage nicht wohl voraussetzen kann, nur heterocygote, also normale Kinder ergeben. Das ist aber in den beiden in Frage kommenden Ehen der zweiten Generation (die dritte ist nicht verwendbar, weil nur ein Kind vorhanden ist) nicht der Fall. Wir können also mit Sicherheit ***Recessivität ausschließen.***

Untersuchen wir nun, ob der Stammbaum mit der dominanten Vererbung in Einklang zu bringen ist, so ergibt sich folgendes: 1. Der Stammvater sei homozygot gesund, die Stammutter homozygot krank. Diese Annahme ist unwahrscheinlich, weil dann die Stammutter von zwei kranken Eltern abstammen müßte. Die Tatsache, daß alle Kinder der Stammeltern krank sind, ist nicht für die Homozygotie der Stammmutter zu verwerten, weil die Kinderzahl zu gering ist.

2. Es ist also viel wahrscheinlicher anzunehmen, daß die Stammmutter heterozygot krank war. Die Kinder der Stammeltern sind dann, wie übrigens auch bei der ersten Annahme als heterozygote Kranke anzusehen. Aus ihren Ehen mit Gesunden müßten ebensoviel Kranke wie Gesunde hervorgehen. Tatsächlich sind in der dritten Generation

5 Kranke und 5 Gesunde. Dieses verblüffend richtige Zahlenergebnis ist natürlich in Anbetracht der kleinen Zahlen ein ebensolcher Zufall, wie wenn in einer Familie mit 10 Kindern 5 Knaben und 5 Mädchen wären. Ja auch in unserem Falle unter der sehr wahrscheinlichen Voraussetzung der Heterozygotie der Stammutter ist es erlaubt, die Kinder der Stammeltern in die Verhältniszahl einzubeziehen. Dann ist das Verhältnis zwischen Kranken und Gesunden wie 9 : 5.

Trotzdem mit den kleinen Zahlen hier für den Nachweis des Vererbungsmodus wenig anzufangen ist, so können wir doch aus den angeführten Gründen den *Nachweis der dominanten Vererbung* bei der Gummihaut als *erbracht* ansehen.

Bisher ist, soweit ich sehe, Erblichkeit bei der Gummihaut nur von *Kopp* (Vater und Sohn) beobachtet worden. Es ist unwahrscheinlich, daß bei einer so eigenartigen Anomalie die dominante Erblichkeit übersehen worden ist. Wir werden also gut tun, bei der Gummihaut zunächst die dominant vererbbaren Fälle abseits zu stellen. Ob zwischen ihnen und den nicht hereditären sonstige Unterschiede bestehen, kann erst die genaue klinische und histologische Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung des Vererbungsfaktors entscheiden.

Literatur.

Unna, Histopath. d. Hautkr., S. 997. — *Cohn, P.*, 9. Kongreß d. Dtsch. Dermatol. Gesellsch. Bern. — *Lewin*, Mon. H. 1892, **15**, S. 577. — *Tschernogubow*, Mon. 1892, **14**, S. 76. — *Groß*, Atrophien in Mraczeks Handbuch. — *Siemens*, Archiv für Dermatologie und Syphilis **132**, S. 206, s. dort weitere Literatur über Blutsverwandtschaft usw.

(Aus der dermatologischen Klinik der königl.-ung. Pázmány-Péter-Universität in Budapest. — Direktor: Prof. *L. A. Nékám.*)

Die sog. Aktivitätsreaktionen bei Hauttuberkulose.

Von
Sigmund Somogyi,
Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am* 2. *Januar* 1925.)

Alle Infektionskrankheiten stellen einen Kampf zwischen den Krankheitserregern und der Verteidigungseinrichtung des Organismus dar, wobei der Sieg bald der einen, bald der anderen Partei zufällt. Während aber die akuten Infektionskrankheiten immer mit dem Siege einer Partei ein Ende nehmen, lassen sich bei Tbc., die eine chronisch verlaufende Infektionskrankheit ist, verschiedene Phasen dieses Kampfes wahrnehmen, in denen bald der Organismus, bald der Krankheitserreger siegreich erscheint. Deshalb muß bei der Betrachtung von Verlauf und Prognose einer tuberkulösen Erkrankung auch die labile Gleichgewichtslage von Krankheitserreger und Organismus berücksichtigt werden. Die Bestimmung der Aktivität eines tuberkulösen Prozesses auf theoretischer Grundlage ist nicht möglich.

Bei der Lungen-Tbc. wird die Frage hauptsächlich auf Grund klinischer Faktoren (Blutung, Fieber, Bacillen) entschieden. Noch schwieriger gestaltet sich die Frage bei der Haut-Tbc.: Soll ein Lupus mit weitgehenden Gewebszerstörungen und immer wieder neu auftretenden Knötchen, jedoch ohne Fieber und Gewichtsabnahme, als aktiv angesehen werden, oder ist eher ein papulöses Tuberculid aktiv, das zwar eine Bacillensepsis darstellen kann, dabei aber quoad vitam eine günstige Prognose gibt?

Daß die Frage der Aktivität auf rein klinischem Wege nicht zu lösen ist, erhellt auch aus dem Umstande, daß immer mehr nichtklinische Verfahren zu ihrer Lösung herangezogen werden. Allerdings ist bei der Lungen-Tbc. eine Verfeinerung der physikalisch-diagnostischen Methoden über eine gewisse Grenze hinaus auch geeignet, die Möglichkeit diagnostischer Irrtümer zu vermehren [*Ulrici*[1])]. Hingegen sind diese Methoden ganz verheißungsvoll zur Entscheidung der Frage, ob vom Organismus bei Haut-Tbc. der gleiche Defensivapparat in Betrieb gesetzt wird wie bei Lungen-Tbc., und ob die Reaktionen,

die auf Veränderungen des Blutes, des Serums und des Plasmas beruhen, direkte Folgen der tuberkulösen Infektion sind, oder ob sie nur indirekt durch Abbauprodukte verursacht werden, die aus dem zerfallenden Lungengewebe in die Blutbahn gelangen.

Es gibt spezifische und unspezifische Aktivitätsreaktionen. Wir benutzten die letzteren, und zwar untersuchten wir die Veränderungen des Blutes, bezüglich Senkungsgeschwindigkeit, Kolloidlabilität, Refraktion und bezüglich des Schillingschen Blutbildes.

Als Untersuchungsmaterial dienten 103 in der Ambulanz unserer Klinik in den Monaten Februar bis Mai 1924 zur Beobachtung gelangende Fälle von Hauttuberkulose. Bei sämtlichen Patienten wurde auch eine interne Untersuchung vorgenommen, für deren Durchführung wir der II. und IV. medizinischen Klinik zu Dank verpflichtet sind.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (SG.) wurde bei Lungentuberkulose von zahlreichen Autoren, zuerst von *Westergren*[2]) geprüft, doch fehlen diesbezügliche Untersuchungen bei Haut-Tbc. fast völlig. Von dermatologischer Seite liegen nur Untersuchungen über SG. bei anderen Hauterkrankungen und Syphilis vor.

Die Blutentnahme geschah frühmorgens, nüchtern, aus der Cubitalvene mittels Rekordspritze (5 ccm), welche vor jeder Blutentnahme mit Citratlösung (5 proz.) gründlich durchgespült wurde. In einer Petri-Schale wurden 4.0 ccm Blut mit 1.0 ccm 5 proz. Citratlösung vermischt, die Mischung wurde in eine Pipette mit Hundertsteleinteilung aufgesogen und die Höhe der Plasmasäule nach $^1/_2$, 1 bzw. 2 Stunden bei Zimmertemperatur abgelesen. Wir haben den Mittelwert der nach 1 und 2 Stunden abgelesenen Werte nach der Formel $SG = \frac{a + \frac{b}{2}}{2}$ berechnet, wobei *a* den Wert nach 1, *b* den Wert nach 2 Stunden bedeutet. Im Folgenden bezeichnen wir die Werte unter 11 als normal, zwischen 12 und 24 als mittelstark, über 25 als stark.

Wir gruppierten unsere Fälle von Lupus vulgaris, Tbc. verr. cutis und Scrophuloderma nach Progredienz bzw. Benignität und nach dem Vorhandensein bzw. Fehlen evtl. Lungenkomplikationen (Tabelle 1). Die gefundenen Mittelwerte zeigt Tabelle 2.

Aus den Tabellen ist ersichtlich, daß eine Lungenkomplikation immer eine gesteigerte SG. zur Folge hat. In 40 von 103 Fällen, wo eine solche nachweisbar war, war die SG. nur zweimal normal. (Bei dieser Gelegenheit sei bemerkt, daß nach eigenen[16]) älteren Untersuchungen Lungenkomplikationen bei Haut-Tbc. in 70—80% nachweisbar sind; die jetzigen Untersuchungen stellten wir aber absichtlich bei Haut-Tbc., womöglich ohne Lungenkomplikationen, an.)

Die Lungenveränderungen waren oft nur im Röntgenbild nachweisbar in Form von verdichtetem Hilusschatten oder verkalkten Herden. In 95% von sämtlichen durch aktive oder inaktive Lungenprozesse komplizierten Fällen war die SG. gesteigert, während sie sonst der allgemeinen Erfahrung nach nur bei aktiven Prozessen in den

Tabelle 1.

Hautbefund	Lungen-komplikation	Gesamt-zahl	SG			Kolloidlabilität			Serumgesamteiweiß			Kernverschiebung		
			stark	mittel-stark	normal	stark	mittel-stark	normal	stark vermehrt	mittel-stark	normal	stark	mittel-stark	normal
Progred. Lupus vulg., Scrophulod., Tbc. verr.	vorhanden	20	17	2	1	18	2	—	12	7	1	18	2	—
Progred. Lupus vulg., Scrophulod., Tbc. verr.	nicht vorhanden	24	17	5	2	15	3	6	8	14	2	19	4	1
Gutartig. Lupus vulg., Scrophulod., Tbc. verr.	vorhanden	11	2	8	1	4	3	4	3	6	2	5	5	1
Gutartig. Lupus vulg., Scrophulod., Tbc. verr.	nicht vorhanden	22	6	11	5	8	5	9	8	7	7	7	11	4
Gruppe der Tuberkuliden	vorhanden	6	4	2	—	5	1	—	4	2	—	5	1	—
Gruppe der Tuberkuliden	nicht vorhanden	11	11	—	—	9	1	1	4	6	1	9	2	—
Lupus erythemat.	vorhanden	3	—	3	—	2	—	1	2	1	—	1	1	1
Lupus erythemat.	nicht vorhanden	6	—	3	3	—	—	6	—	2	4	—	2	4

Lungen gesteigert ist. Es geht also schon hieraus hervor, daß die Haut-Tbc. an und für sich die SG. steigert. Von 63 progredienten Fällen von Haut-Tbc. ohne Lungenkomplikation fanden wir in 70% eine starke, in 20% eine mittelstarke, bei nichtprogredienten Fällen hingegen in 27% eine starke und in 50% eine mittelstarke SG.

Auffallend hoch ist die SG. bei Tuberkuliden. Hier fanden wir — ohne Rücksicht auf die Lungenkomplikation — in 88% eine starke, in 12% eine mittelstarke SG. Aus Tab. 2 ist ersichtlich, daß die SG. bei Tuberkuliden so hoch ist wie bei progredienten Fällen von Haut-Tbc. mit Lungenkomplikationen.

Bei Lupus erythemat. ohne tuberkulöse Lungenkomplikation war die SG. in 50% mittelstark. Die geringe Zahl der untersuchten Fälle (6) gestattet keine weitgehenden Schlüsse, doch wäre es immerhin möglich, daß ein durch physikalische Methoden nicht nachweisbarer tuberkulöser oder septischer Herd die Steigerung der SG. beim Lupus erythemat. bedingt.

Keinesfalls erscheint nach unseren Untersuchungen die Annahme gerechtfertigt, daß eine gesteigerte SG. das Zeichen eines vorgeschrittenen Zellzerfalles ist. Finden wir doch öfters bei in alten Narben eingebetteten Knötchen ohne sekundäre Infektion, wo der Zellzerfall und die Resorption ganz minimal sind, eine gesteigerte SG.; durch den Zellzerfall ist auch die auffallend hohe SG. bei Tuberkuliden nicht zu erklären. Nach unserer Auffassung ist es wahrscheinlicher, daß die tuberkulöse Infektion an und für sich irgendeine Veränderung in der kolloidchemischen Zusammensetzung des Blutes verursacht, die die Zunahme der SG. bedingt.

Tabelle 2.

Hautbefund	Bei Lungenkomplikation	Ohne Lungenkomplikation	Mittelwerte des SG nach 1 St.
	SG in mm		
Progred. Lupus vulg., Scrophulod., Tbc. verr.	30	26	normal: unter 11 mm mittelst.: bei 12—24 mm stark: über 24 mm
Gutartig. Lupus vulg., Scophulod., Tbc. verr.	19	17	
Gruppe der Tuberkuliden	26	30	
Lupus erythemat.	15	14	

Die Veränderungen des Serums bei Tbc. wurde erst in den letzten Jahren eingehender untersucht [*Naegeli-Rohrer*[3]), *Sachs-Oettingen*[4]), *Herzfeld-Klinger*[5]), *Frisch*[6]), *Alder*[7])]. Nach diesen Autoren sind die einzelnen Eiweißkomponenten im Blute Tbc. in verschiedener Dispersität vorhanden, und zwar in gröbster Dispersität das Fibrinogen, dann folgt die Gruppe der Globuline, weiter die der Albumine, schließlich die der Aminosäuren, welche am feinsten dispergiert erscheinen. Alle diese Eiweißbestandteile bilden hydratisierte Emulsionen von verschiedener Labilität, und zwar sind die großmolekulären Globuline am labilsten; ihr Verhältnis zu den Albuminen ist beim Gesunden 1 : 2 (*Alder*). Dieses Verhältnis kann sich bei Tbc. zugunsten des Globulins bis zu 2 : 1 verschieben [*Petschacher*[8])], wodurch die labile Komponente des Serumeiweißes verstärkt wird. Auf dieser Veränderung des Serums basieren die sog. Kolloidlabilitätsreaktionen, wie die von *v. Darányi*, *Baum-Schuhmann* und *v. Mátéffy*. Wir bedienten uns der *Darányi*schen[9]) Reaktion, deren Durchführung genau nach den Vorschriften des Autors geschah. Die gewonnenen Ergebnisse veranschaulicht die Tab. 1.

Bei Lupus vulgaris und Scrophuloderma mit positivem Lungenbefund bekamen wir in 80% eine positive (++++, +++, ++) und in 13% eine negative Reaktion. Bei progredientem Lupus war die Reaktion in 100% stark positiv. Bei Lupusfällen ohne Lungenbefund war die Reaktion in 60% positiv, und zwar bei progredienten Fällen in 70%, bei gutartigen in 50%.

Auffallend war, daß bei den von uns untersuchten Tuberkulidfällen (17) die Reaktion bloß einmal negativ, in 82% stark positiv ausfiel.

Lupus erythematosus beeinflußt scheinbar die Reaktion nicht. In unseren Fällen war ihr Ausfall ausschließlich vom Lungenprozeß abhängig.

Eine eingehendere Beobachtung der Fälle lehrte, daß die Kolloidlabilität durch kleinere, nicht zerfallende, narbige Lupusherde kaum beeinflußt wurde, hingegen dort, wo im Munde und in der Nase Schleimhautveränderungen vorhanden waren, eher positiv ausfiel.

Die Reaktion verläuft im allgemeinen der SG. parallel, ist aber weniger empfindlich als diese. Sie ist nicht nur bei zerfallenden Hautprozessen positiv (Tuberkulides), worauf wir noch zu sprechen kommen.

Bei Lungentuberkulose erschwert nicht nur das Verhältnis der Serumeiweiße untereinander, sondern auch die Gesamtmenge des Serumeiweißes ist vermehrt [*Nast*[10]), *Peters*[11]), *Alder*[12]), *Frisch*[8])]. Bei Haut-Tbc. liegen diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vor.

Zur Bestimmung der Menge des Serumeiweißes bedienten wir uns der Refraktometrie nach *Naegeli-Rohrer*. Wir benutzten einen *Abbe*schen Refraktometer, auf dessen Skala die Winkel ablesbar waren. Der Brechungsindex war aus diesem Winkel mittels einer Formel zu berechnen.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, war die Gesamtmenge des Eiweißes bei progredientem Lupus, Scrophuloderma und Tbc. verr. cutis stets vermehrt. Nur in einem Falle, bei dem gleichzeitig ein aktiver Lungenprozeß bestand und der später eine Hämoptoe bekam, war die Eiweißmenge verringert. Dies legt den Gedanken nahe, daß wir es hier mit einer Blutverdünnung, die bei vorgeschrittener Lungen-Tbc. keine Seltenheit ist, zu tun hatten. Unsere progredienten Hautfälle ohne Lungenkomplikation zeigten in 91%, die gutartigen Fälle in 81%, bzw. ohne Lungenkomplikation in 68%, eine Vermehrung des Eiweißes.

Die untersuchten Tuberkulidfälle zeigten alle eine Vermehrung des Eiweißes — abgesehen von einer auffallend anämischen und abgemagerten Patientin. Obwohl in diesem Falle in den Lungen nichts nachweisbar war, ist es doch wahrscheinlich, daß auch hier die oben erwähnte Blutverdünnung vorlag.

Lupus erythematosus zeigte, wenn kein Lungenprozeß vorlag, keine Eiweißvermehrung.

Der Hämoglobingehalt, die Zahl der Blutkörperchen und deren Verhältnis zueinander wurden in ihrem Verhalten bei Tbc. bereits geprüft.

Was das Blutbild bei Haut-Tbc. anbetrifft, so fanden wir nur bei *Spiethoff*[15]) diesbezügliche Daten, der in 3 Fällen von Lupus eryth. acut. febril. und in 5 Fällen von Lupus eryth. doseoid. Kernverschiebung nach links fand. Er berücksichtigte aber bei seinen Untersuchungen den Lungenbefund nicht.

Wir prüften außer der Verschiebung auch das percentuelle Verhältnis der Leukocyten, Lymphocyten, Monocyten und Eosinophilen, da dieses Verhältnis nach vielen Autoren bei Lungentuberkulose verändert erscheint. Wir benützen bei der Bestimmung der Aktivität die Methode *Schillings*[13, 14]) (Kernverschiebung nach links), machten bei jedem Patienten 2 Blutausstriche und zählten 200 Blutkörperchen.

Wie aus Tab. 3 ersichtlich, zeigten unsere eigenen Fälle eine ausgesprochene Eosinophilie, namentlich die Tuberkulide, bei denen sie durchschnittlich 10% betrug. Vermehrt waren auch die Mononuklearen und die Lymphocyten, ohne daß zwischen ihrer Zahl, dem Krankheitsbild und der Prognose sich hätte ein Zusammenhang finden können. Dagegen richtet sich die Kernverschiebung bei den Neutrophilen nach dem klinischen Bilde und der Prognose. Bei progredienten Lupusfällen fanden wir in 100 bzw. 96%, in den gutartigen Fällen in 92%, bzw. 81% eine Verschiebung.

Auffallend war die in 80—90% nachgewiesene Verschiebung bei den Tuberkuliden. Beim Lupus eryth. scheint diese Verschiebung mit dem Lungenprozesse in Beziehung zu stehen.

Bei Vergleich der 4 Untersuchungsreihen ist es auffallend, daß die 4 Aktivitätsreaktionen annähernd parallel laufen, jedoch ist eine gesteigerte SG. häufiger nachweisbar als eine Zunahme des Gesamteiweißes, diese wieder häufiger als eine Kolloidlabilität. Die *Schilling*-

Tabelle 3.

Hautbefund	Lungenkomplikation	Gesamtzahl	Eosinophilie			Monocytose		Lymphocytose			Kernverschiebung		
			unter 2%	2—3%	über 3%	1%	über 1%	unter 20%	20—30%	über 30%	stark	mittelstark	normal
Progred. Lupus vulg., Scrophuloderma	vorhanden	20	18	2	—	—	20	—	—	20	18	2	—
Progred. Lupus vulg., Scrophuloderma	nicht vorhanden	24	19	4	1	—	24	—	—	24	19	4	1
Gutartig. Lupus vulgaris, Scrophuloderma	vorhanden	11	9	1	1	—	11	—	1	10	5	5	1
Gutartig. Lupus vulgaris, Scrophuloderma	nicht vorhanden	22	2	8	12	3	19	—	3	20	7	11	4
Tuberkulides	vorhanden	6	1	1	4	—	6	—	—	6	5	1	—
Tuberkulides	nicht vorhanden	11	—	2	9	—	11	—	—	11	9	2	—
Lupus erythematosus	vorhanden	3	3	—	—	—	3	—	—	3	1	1	1
Lupus erythematosus	nicht vorhanden	6	1	4	1	2	4	1	2	4	—	2	4

sche Kernverschiebung nach links wurde ebensooft beobachtet wie die gesteigerte SG.

Wie sind diese Resultate miteinander in Einklang zu bringen und in der Pathologie der Tbc. zu verwenden?

Die Steigerung der SG., wie auch die Zunahme der Kolloidlabilität sind durch die in das Blut gelangten großmolekulären Eiweißstoffe verursacht. Die Herkunft dieses grobdispergierten Eiweißes ist fraglich und wird teilweise mit dem im Organismus stattfindenden Abbau, teilweise mit der gesteigerten Neuentstehung des Eiweißes erklärt. Im allgemeinen wird angenommen, daß der Ersatz dieses Eiweißes unter normalen Verhältnissen im Knochenmark stattfindet. Unsere Erfahrung, daß die Steigerung der SG. (deren Ursache nach den Autoren eine Vermehrung des Fibrinogens bzw. der Globulinfraktion wäre) häufiger ist als die Zunahme des Gesamteiweißes oder die des Globulins, spricht dafür, daß das in das Serum gelangte Eiweiß zuerst in der Form des großmolekulären Fibrinogens, später in der des kleinmolekulären Globulins und schließlich als Albumin vorhanden ist.

Unter pathologischen Verhältnissen, namentlich bei Tbc. dürfte der Vermehrung des großmolekulären Eiweißes in Blutserum entweder ein pathologischer Zellzerfall oder eine gesteigerte Tätigkeit des Knochenmarkes zugrunde liegen. Unsere Untersuchungen ergaben, daß mit der Zunahme der großmolekulären Komponente (gesteigerte SG., positive Darányische Reaktion) gleichzeitig eine Kernverschiebung nach links stattfindet, woraus zu schließen wäre, daß diese Zunahme die Folge einer gesteigerten Tätigkeit des Knochenmarkes ist, wofür auch die Tatsache spricht, daß diese Reaktionen bei den gutartigen, ohne wesentlichen Zellzerfall einhergehenden Tuberkuliden stark positiv ausfallen, wenn auch die Möglichkeit nicht gänzlich von der Hand zu weisen ist, daß in diesen Fällen die in das Blut gelangten Eiweißprodukte eine gewisse Rolle beim Hervorrufen dieser Reaktionen spielen.

Wie wir sahen, können die Veränderungen des Blutes und seiner Bestandteile, welche bei der Lungen-Tbc. für eine Aktivität sprechen, auch bei der Haut-Tbc. nachgewiesen werden. Diese Reaktionen sind aber nicht nur bei den malignen, mit Zellzerfall einhergehenden Hautprozessen nachzuweisen, sondern auch bei den gutartigen Tuberkuliden, bei welchen man von einer Aktivität nicht in demselben Sinne sprechen kann wie bei der Lungen-Tbc.

Der Organismus benutzt also bei den quoad vitam günstigen Haut-Tbc. denselben Verteidigungsmechanismus wie bei der Lungen-Tbc. Bei dieser Defensiveinrichtung scheint das Knochenmark eine wichtige Rolle zu spielen, indem es frisch entstandenes, großmolekuläres Eiweiß und jugendliche Leukocytentypen in die Blutbahn gelangen läßt.

Daß beim Entstehen der Aktivitätsreaktionen auch die Abbauprodukte des Eiweißes eine Rolle spielen, ist wahrscheinlich, jedoch steht unseres Erachtens der Eiweißabbau an 2. Stelle, in erster Linie haben wir es mit einer Funktionsänderung der blutbildenden Organe im weitesten Sinne zu tun.

Zusammenfassung.

1. Die von uns geprüften Aktivitätsreaktionen (Senkungsgeschwindigkeit, Kolloidlabilität, Refraktion des Serums, Kernverschiebung) fallen beim progredienten Lupus vulgaris und Scrophuloderma immer, bei den gutartigen Fällen oft positiv aus.

2. Bei den Tuberkuliden sind diese Reaktionen stets positiv.

3. Diese Reaktionen scheinen eher als Folgen einer irgendwie gesteigerten Zellfunktion als eines Zellzerfalles.

4. Bei den Tuberkuliden ist die Zahl der Eosinophilen vermehrt.

Literaturverzeichnis.

[1]) *Ulrici*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **50**. — [2]) *Westergren*, Ebenda **46**, 285. — [3]) *Rohrer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 25. — [4]) *Sachs-Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 351. — [5]) *Herzfeld-Klinger*, Biochem. Zeitschr. **83**. — [6]) *Frisch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **48**, 145. — [7]) *Alder*, Zeitschr. f. Tuberkul. **31**, 10. — [8]) *Petschacher*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, 10 u. **36**, 258. (Daselbst weitere Literatur.) — [9]) *v. Darányi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 553. — [10]) *Nast*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **11**, Heft 2. — [11]) *Peters*, Zeitschr. f. Tuberkul. **35**, 196. — [12]) *Alder*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**, 61. — [13]) *Schilling*, Brugsch, Ergebn. d. ges. Med. **3**, 47. — [14]) *Schilling*, Das Blutbild usw. Jena 1922. — [15]) *Spiethoff*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 269. — [16]) *Somogyi*, Orvosi Hetilap 1922. Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 159.

Über Vaccineerkrankungen.

Von

Dr. W. Kerl.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Gustav Riehl*.)

(*Eingegangen am 19. Oktober 1924.*)

Zu den nicht seltenen Vaccineerkrankungen zählt die im Anschluß an Kinderimpfung auftretende *Übertragung von Impfpustelinhalt auf die nächste Umgebung* des Impflings, auf Mutter, Pflegerinnen und Geschwister, besonders wenn diese lange nicht revacciniert oder überhaupt nicht geimpft sind. Gewöhnlich begünstigen kleine Epithelverletzungen, wie sie durch ein Trauma (Kratzen der Finger) oder durch verschiedene Dermatosen gesetzt werden, das Haften. Es treten auf diese Weise Impfpusteln an den verschiedensten Stellen an der äußeren Haut und — in seltenen Fällen — an der Schleimhaut (Vagina, Zunge, Tonsillen) auf. Sehr häufig sind auch *Infektionen im Bereiche des Auges* beschrieben. Auffallend ist, daß sich diese Impfschäden zeitweise häufen, trotzdem die Impftechnik die gleiche geblieben und auch die verschiedenen äußeren, die Übertragung begünstigenden Momente zu allen Zeiten in gleicher Weise bestanden haben.

So konnten wir *im Sommer 1924 mehrere solche ungewollte Impfungen bei Kindern* beobachten.

1. D. E., 16 Monate alt. 8 Tage vor Spitalaufenthalt eitrige Pusteln an der Scheide festgestellt. Bruder des Mädchens 14 Tage vorher geimpft. Die Kinder schlafen in demselben Bett.

Status praesens: Äußere Genitale lebhaft gerötet, Abgrenzung gegen die normale Haut scharf in bogenförmigen Linien. An der medialen Seite der großen leicht ödematösen Labien beiderseits mehrere flache gelbe, zum Teil zentral eingesunkene Pusteln. Auch an den kleinen ebenfalls geschwollenen Labien einzelne wenige derartige Pusteln. An der hinteren Commissur eine rißförmige mit eitrigem Belag bedeckte tiefe Rhagade. An der Vorderseite der Klitoris, die sich wulstförmig vorlagert, eine einzelne flache gelbe, hellergroße Pustel.

2. D. E., 6 Monate alt, Bruder von 1. 8 Tage nach der Impfung Ausschlag am Körper. Derzeit, 14 Tage nach der Impfung, am Stamm, vorwiegend auf der rechten Seite, kleine knötchenförmige Efflorescenzen, die im Zentrum eine Pustel tragen. Impfstellen am linken Oberarm hellergroß, scharf abgegrenzt, mit Blutkrusten und Eiter bedeckt.

3. H. G., 2 Jahre. Infektion leitet sich von dem vor 5 Wochen geimpften Bruder des Mädchens her. Vor 8 Tagen kleines Bläschen auf der rechten Wangenseite. Bald darauf Schwellung der ganzen Gesichtshälfte und starkes Lidödem; gleichzeitig das Bläschen zur typischen Vaccinepustel entwickelt.

4. T. F., 5jähriges Mädchen. Seit 4 Tagen an der Hand und am Kinn je eine Blase, die sich unter Temperaturen (38,4°) zu hellergroßen Vaccinepusteln entwickeln. Am linken Oberarm eine Pustel mit rotem Hof. Infektionsquelle der 12jährige vor 12 Tagen geimpfte Bruder.

Bei all diesen Kindern ist die Übertragung auf inniges Zusammensein (in einem Bett schlafen, gemeinsames Spielen) als nicht gewünschte Impfung an atypischer Stelle aufzufassen. Verlauf und Endresultat zeigen kein Abweichen von der Norm. Nur bei Fall 2 liegen die Verhältnisse unklarer, da es sich um ein Exanthem beim Impfling selbst handelt, die einzelnen Efflorescenzen erst ca. 8 Tage nach der Impfung disseminiert auftraten und sich dann in Vaccinepusteln umwandelten. Es wäre daran zu denken, daß auf hämatogenem Wege die Aussaat des Virus erfolgte und dieser Fall als generalisierte Vaccineerkrankung im Sinne *Voigt* aufzufassen wäre. Ob die primären Efflorescenzen schon durch das Virus selbst hervorgerufen oder ob eine auf anderer Ursache beruhende Dermatose, vielleicht ausgelöst durch Fieber usw. (Sudamina), das Haften des Virus gerade an diesen Stellen begünstigt hat, ist nicht zu entscheiden. Die letztere Annahme würde eine Stütze finden in den Befunden von *Levaditi*, der durch banale Entzündung, wie sie durch Epilation veranlaßt wird, ein Haften des im Blute kreisenden Virus an den Epilationsstellen hervorrufen konnte. Weitere 2 Fälle, die an der Klinik zur Beobachtung kamen, sind dadurch gekennzeichnet, daß bei beiden schon vor der Übertragung ein ausgebreitetes Ekzem bestand.

Fall 1. 9 Monate alter Knabe. Seit 6 Monaten Hautausschlag am Kopf und auch am Körper. Infektion durch Zusammenschlafen mit der vor 4 Wochen geimpften Schwester. 3 Tage vor Spitalaufnahme Änderung des Krankheitsbildes unter hohem Fieber. *Status*: Gesamte behaarte Kopfhaut mit eitrigem Sekret und Borken bedeckt, Haare verfilzt. Gesicht stark verschwollen, gerötet, zum Teil nässend, zum Teil mit Krusten bedeckt. Nur an wenigen Stellen einzelne charakteristische Vaccinepusteln. Am Stamm, ebenso am After einzelne Pusteln, zum Teil in Vertrocknung. In der Lumbalgegend, wie an der Streckseite beider Knie Efflorescenzen vorwiegend herdförmig angeordnet, von papulösem Charakter, wohl dem schon früher bestandenen Ekzem zuzuzählen und noch nicht infiziert. Unter weiterer, mit hohem Fieber einhergehender Ausbreitung der Hautherde am 3. Tage des Spitalaufenthaltes Exitus.

Obduktionsbefund (Prof. *Erdheim*): Generalisierte Lymphe auf dem Boden eines Gesichtsekzems entstanden, das ganze Gesicht, den behaarten Kopf, ferner die Beugeflächen beider Vorderarme sowie die Streckseiten beider unteren Extremitäten einnehmend mit genereller Mitbeteiligung aller zur Haut gehöriger Lymphdrüsen, vor allem am Hals, um das Ohr, in inguine. Chronische Bronchitis mit Obturationsatelektase, jedoch keine Pneumonie. Parenchymatöse Degeneration des Myokards und rezente Stauung der Leber. Dickdarminhalt flüssig bei blasser und sonst unveränderter Schleimhaut.

Fall 2. 4jähriges Mädchen. Über dem behaarten Kopf ausgebreitetes, nässendes Ekzem, das sich retroauricular bis auf den Hals erstreckte. An den Armen sowie an den Unterschenkeln umschriebene Ekzemherde; am Stamm die Haut stellenweise verdickt (die Erkrankung soll bereits vor 2 Jahren begonnen haben), daneben Zeichen von frischen Nachschüben mit starker Exsudation oder Squamation.

Am 28. VI. unter Temperatursteigerung zahlreiche Pusteln im Bereich des Ekzems besonders des Capillitiums, der seitlichen Kopfpartien und im Gesicht. An den folgenden Tagen unter Fieber bis über 40° Entwicklung der Efflorescenzen durch peripheres Wachstum und spätere zentrale Nabelung zu typischen Vaccinepusteln. Gleichzeitig starkes Ödem der Lider (kollaterales Ödem) bei Freisein der Conjunctiva. Vorübergehend mußten wegen Herzschwäche Excitantia gegeben werden. Im Harn Spuren von Eiweiß. Trotz der Schwere des Krankheitsbildes bald Besserung und Heilung.

Bei diesen beiden Fällen trat die *Vaccinepustelbildung disseminiert* an verschiedenen Stellen gleichzeitig, und zwar nur im Bereich des Ekzems auf. Es ist daher infolge Fehlens einer primären Impfstelle eine Propagation auf dem Wege der Blutbahn nicht anzunehmen, sondern die Inokulation des Virus erfolgte von außen her innerhalb eines kurzen Zeitraumes, so daß die einzelnen Impfstellen, wie besonders im 2. Fall beobachtet werden konnte, ein gleiches Entwicklungsstadium boten. Diese Fälle sind als Eczema vaccinatum aufzufassen. Wenn auch solche schwere Ausgänge in der Literatur wiederholt beschrieben sind (*Spinola* 1863, in letzter Zeit *Tomsan*, *Geronne*, *Bauer* und viele andere) und diese Tatsache Veranlassung schon seit Beginn der Impfung war, mit Ekzem behaftete Kinder von der Impfung auszuschließen, so ist doch bei der zeitweisen Häufung derartiger Impfschäden bei sicher gleichbleibenden äußeren Bedingungen die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß der *Impfstoff* als solcher hierbei *eine bedeutsame Rolle* spielt. Es kommen für die Virulenzänderung wohl nur geänderte Verhältnisse der Passage oder die verschiedenen Zusätze, die zur Reinigung und Erhaltung des Virus beigesetzt werden, in Betracht.

Solche *Impfschäden werden zu vermeiden* sein, wenn man nicht nur dem Hautzustand des Impflings, sondern auch dem der Geschwister mehr Augenmerk zuwendet. Auch die Versorgung der Impfstelle durch einen entsprechenden Verband wird solche unangenehme Zwischenfälle hintanhalten lassen. Durch Änderung der Applikationsweise des Virus kann die Übertragungsmöglichkeit gänzlich ausgeschlossen werden. Bereits vor Jahren (1866) wurden von *Chauveau* Kinder subcutan geimpft. Später wurden diese Impfungen von *Knöpfelmacher*, *Kraus* und *Volk*, *Nobl*, *Coplens*, *Leiner* und *Kundratiz*, *Frankenstein* und *Hoffmann* und vielen anderen versucht. Ob diese intracutane Impfung auch geeignet ist, Individuen mit bestehenden Dermatosen der Impfung zuzuführen, muß dahingestellt bleiben. Andererseits wäre auch noch vorher die Frage zu klären, ob die zeitliche Dauer der Immunität bei intracutaner

Impfung annähernd der bei cutaner Impfung gleichkommt, insbesondere da man über die komplizierten Beziehungen zwischen Haut und allgemeiner Immunität bei dieser Methode über gar keine Erfahrungen verfügt. Es sei an dieser Stelle auf die in jüngster Zeit erschienene Arbeit von *Morawetz* hingewiesen, die über immunisatorische Vorgänge bei Vaccination und Variola interessante Beobachtungen bringt.

Literatur.

Coplans, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 16. 1923. — *Frankenstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1616. — *Géronne*, Berl. med. Wochenschr. 1910, S. 133. — *Hoffmann*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 790; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, 141. 1921. — *Leiner* und *Kundratiz*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **30**, Heft 3/4, S. 205. 1921. — *Morawetz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**, 59. 1923. — *Thompson*, Hospitalstidende **64**, Nr. 10, S. 145; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 256. 1922. — *Voigt*, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 1977. — Ältere Literatur siehe bei *Morawetz* und *Voigt*.

Korrelationszahlen und Naevusätiologie.

(Bemerkungen zu der Arbeit von *H. W. Siemens:* „Über die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Muttermäler“, Archiv für Dermatologie u. Syphilis, Bd. 147, S. 1—60.)

Von
Leonhard Leven, Elberfeld.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 12. Januar 1925.*)

In seiner „Zwillingspathologie“ hat *Siemens* die Lehre von der keimplasmatischen Naevusätiologie zu stürzen versucht, und eine weitere Arbeit von ihm befaßt sich mit der ausführlichen Begründung seiner Anschauung. *Siemens* erklärt die Naevi für nichterblich, definiert sie als „*stabile bzw. sehr chronische circumscripte Veränderungen derHaut* und der angrenzenden Schleimhäute, welche *unbekannter Ätiologie sind* und welche *der Regel nach* (nicht ausnahmslos) *asymmetrisch auftreten*“; alle diejenigen Anomalien, deren Erblichkeit sich nachweisen läßt, gehören also nach ihm nicht zu den Naevi. Den *Siemens*schen Schlußfolgerungen sind *Meirowsky, Jul. Bauer* und ich in verschiedenen Arbeiten entgegengetreten, die ich als bekannt voraussetze und deren Inhalt ich hier nicht wiederholen kann.

Neuerdings hat nun *Lenz* eine Berechnung der erwartungsmäßigen Korrelationen bei eineiigen Zwillingen aufgestellt, und *Meirowsky* auf dessen Anfrage einige der errechneten Zahlen mitgeteilt, der sie seinerseits veröffentlicht hat. Ich führe des Verständnisses halber den betreffenden Abschnitt der *Meirowsky*schen Arbeit hier an:

„Wird eine dominante Erbanlage von der Häufigkeit 0,5 an der Äußerung gehindert in

	bei Eineiern	bei Zweieiern
0,0 der Fälle, so beträgt die Korrelation	1,0	0,42
0,1 „ „ „ „ „ „	0,69	0,29
0,2 „ „ „ „ „ „	0,50	0,21
0,3 „ „ „ „ „ „	0,37	0,15
0,4 „ „ „ „ „ „	0,27	0,11
0,5 „ „ „ „ „ „	0,20	0,08
0,6 „ „ „ „ „ „	0,14	0,06
0,7 „ „ „ „ „ „	0,10	0,04
0,8 „ „ „ „ „ „	0,06	0,02
0,9 „ „ „ „ „ „	0,03	0,01
1,0 „ „ „ „ „ „	0,00	0,00.“

Auf Grund der *Lenz*schen Berechnung sind nun die von *Siemens* gefundenen Korrelationen von 0,4 ∓ 0,13 für Eineier und 0,2 ∓ 0,19 für

Zweieier mit der Annahme zu vereinbaren, daß die Naevi zu etwa $^3/_4$ von der Erbmasse abhängig sind[1]).

Ich möchte nun darauf hinweisen, daß die *Lenz*sche Berechnung auf der Voraussetzung beruht, daß Eineier eine völlige Kongruenz der Erbanlagen aufweisen und daß demnach alle Verschiedenheiten bei Eineiern paratypischer Natur sind. Auch bei der *Lenz*schen Anschauung von der völligen Erbgleichheit der Eineier ist der mit den gefundenen Korrelationen in Einklang stehende idiotypische Anteil für die Naevusätiologie noch ein überwiegender. Zumindest aber kann, wie *Meirowsky* ausführt, sicher gesagt werden, daß die Befunde von *Siemens* nicht gegen eine überwiegende Beteiligung der Erbmaße beim Zustandekommen der Naevi sprechen. Nun geht aber aus *Bauers* Ausführungen, aus den gleich zu besprechenden Untersuchungen *Newmans* u. a., sowie aus meinen Befunden bei den Tastfiguren der Eineier mit Sicherheit hervor, daß Verschiedenheiten bei diesen auch idiotypisch bedingt sein können. Dieser Tatsache kann sich auch *Siemens* nicht ganz verschließen; er betrachtet solche Fälle aber als Ausnahmen, die dadurch bedingt sein sollen, daß im einzelnen Falle durch pathologische Vorgänge bei der Zellteilung die Erbanlagen auf beide Zwillinge ungleich verteilt werden, oder daß die Erbanlagen des einen Zwillings während der Ontogenese eine nachträgliche Änderung durch Idiokinese erfahren. Damit wäre zwar das Prinzip der völligen Gleichheit schon durchlöchert, aber es würde sich doch nur um *Ausnahmen* handeln. Ein wesentliches Ergebnis meiner Untersuchungen bestand nun darin, daß sich Verschiedenheiten in den Tastfiguren an den analogen Fingern zweier zusammengehöriger Eineier in jedem Falle fanden, daß sie also nicht etwa ausnahmsweise vorkommen, sondern ein normales Ereignis darstellen.

Zur Veranschaulichung der Unterschiede möge beifolgende Abbildung der Tastfiguren eines Eineierpaares dienen.

Ich gehe nunmehr zur Erörterung der *Erbgleichheit bei Eineiern* über und bringe im folgenden für meine auf experimenteller Grundlage beruhende Anschauung, daß eine völlige Kongruenz der Erbanlagen bei Eineiern nicht besteht, weiteres Beweismaterial aus den Arbeiten anderer Autoren[2]).

[1]) Wegen der Einzelheiten der Korrelationsberechnung und des ihr zugrundeliegenden Materials verweise ich auf die Arbeit von *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, S. 1—60, sowie auf *Meirowsky*, Dermatol. Wochenschr. 1925, Nr. 7, S. 249—252.

[2]) Die Erörterung des ganzen Problems der Zwillingspathologie geht auf *Galton* zurück, der in seiner 1875 erschienenen „History of Twins, as a Criterion of the relative Power of Nature and Nurture" die Gleichheit auf Vererbung — nature — und die Verschiedenheiten auf die Umwelt — nurture — zurückführt. *Galton* hat bei seinen Beobachtungen *auch schon Verschiedenheiten von Naevi bei Eineiern gesehen*; er teilt mit, einer seiner Zwillingsfälle habe bei der Geburt einen varikösen Naevus so ausgedehnter Art gehabt, daß er ein Hindernis beim Gehen bildete, während sich bei dem anderen Zwilling nichts Ähnliches fand (zit. nach *Apert*, Les Jumeaux. Ernest Flammarion. Paris 1923).

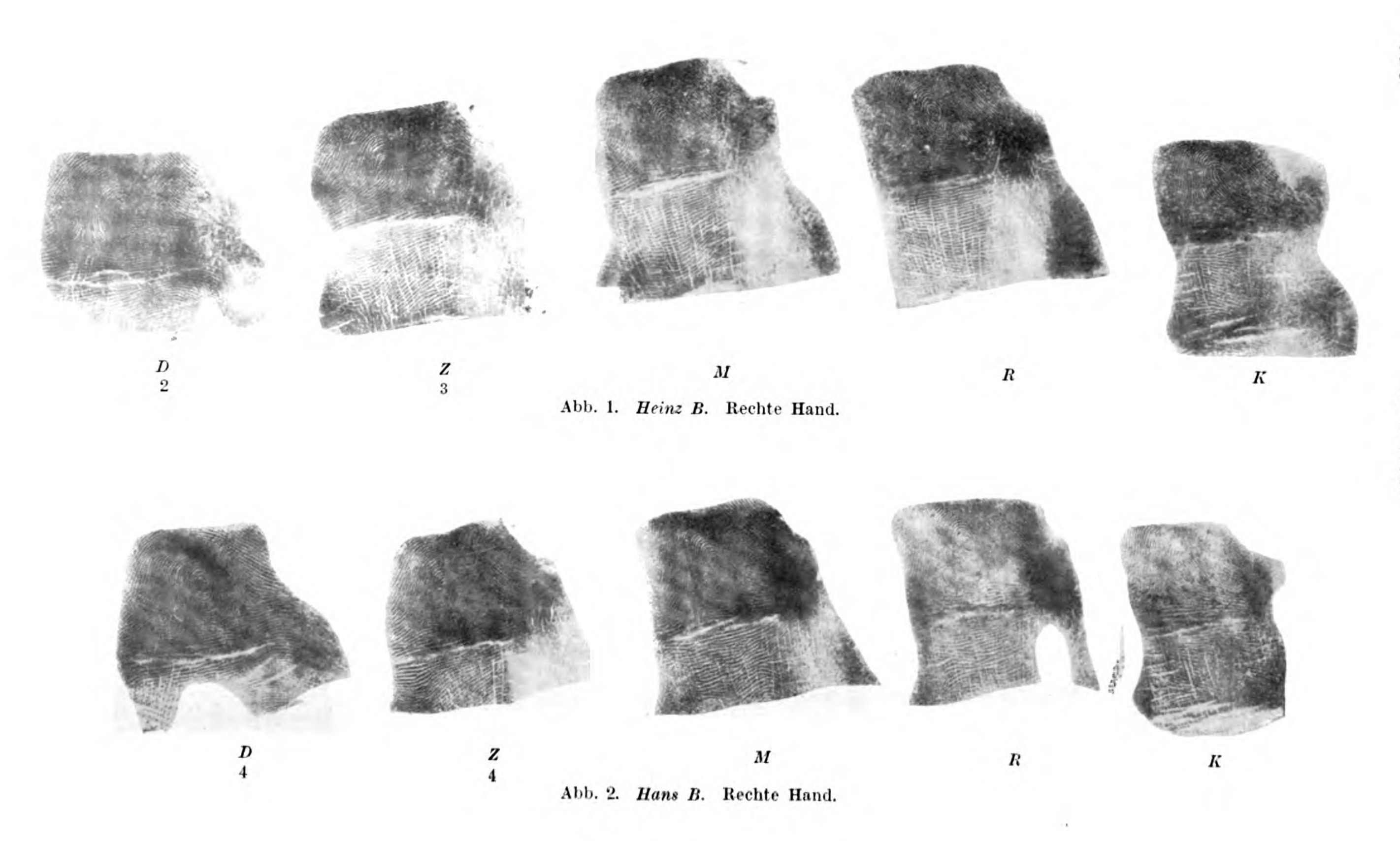


Abb. 1. *Heinz B.* Rechte Hand.

Abb. 2. *Hans B.* Rechte Hand.

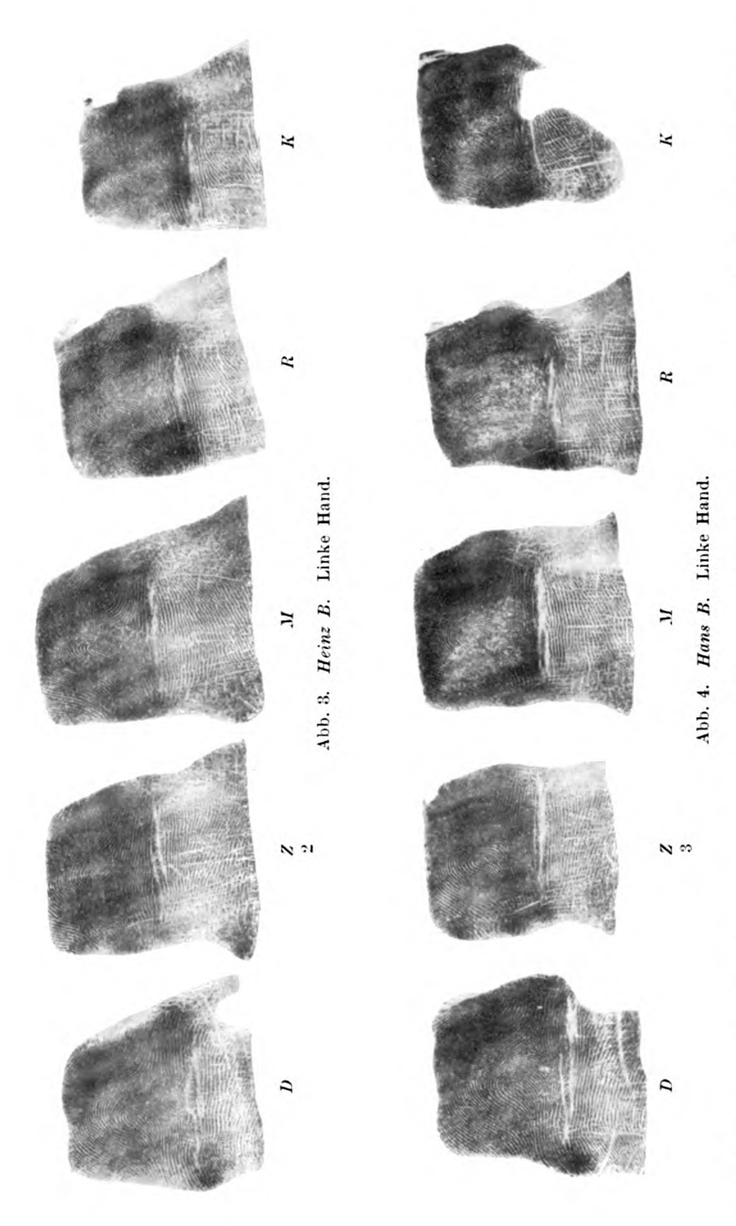


Abb. 3. *Heinz B.* Linke Hand.

Abb. 4. *Hans B.* Linke Hand.

Die Zahlen bezeichnen die Nummer der Kategorien nach *Niceforo*. Kat. 1: Die Linien sind in Bogen angeordnet, deren Grundlinien unten und deren Spitze oben liegt. Kat. 2: Die Bogen gehen von rechts nach links und bilden links ein kleines Dreieck. Kat. 3: Die Bogen gehen von links nach rechts und bilden rechts ein kleines Dreieck. Kat. 4: Die Bogen sind kreisförmig angeordnet und bilden rechts und links ein kleines Dreieck. *D* = Daumen, *Z* = Zeigefinger, *M* = Mittelfinger, *R* = Ringfinger, *K* = Kleiner Finger.

Zunächst seien hinsichtlich der Entstehungsmöglichkeiten idiotypischer Differenzen bei eineiigen Zwillingen die Ausführungen *Peters* erwähnt: „Doch braucht diese Halbierung nicht in jedem Falle jede einzelne Qualität zu halbieren; der Vorgang gestattet auch qualitativ ungleiche Teilung, worauf *Roux* selbst hinweist. Man kann sich denken, daß einige Gene nicht durch die ganze Dicke des Chromosoms hindurchgehen und bei der Längsteilung nur in ein Tochterchromosom gelangen."

Ist nun diese Betrachtung *Peters* mehr theoretischer Natur, so kommen die sorgfältigen Untersuchungen *Newmans*[1]) an Gürteltieren zu demselben Ergebnis, welches meine Prüfungen des Reliefliniensystems bei menschlichen Eineiern gezeitigt hatten. Bei der großen Bedeutung, welche *Newmans* Arbeit für die ganze experimentelle Grundlage der Zwillingsforschung hat, muß ich etwas näher auf sie eingehen.

Bei der Besprechung der Hereditätsprüfung führt *Newmans* aus: „Es ist durchaus nicht ungewöhnlich, ein Versagen der Zweiseitigkeit in gewissen Beispielen von Furchungslinien bei einem einzelnen Individuum zu finden. Z. B. wenn ich die Furchungsmuster meiner eigenen Hände prüfe, finde ich eine ausgesprochene Unähnlichkeit zwischen beiden. Die rechte Hand hat einen sehr sichtbaren Hypothenar, während die Windung links nicht einmal angedeutet ist. Links findet sich ein gut bestimmter Triradius, rechts nichts davon. In anderen Beziehungen sind die beiden Hände sich *ähnlich*, aber nicht identisch."

Es ist also nicht nur erklärlich, daß sich asymmetrische Merkmale bei einem Eineierpaare in verschiedener Weise zeigen können und Übereinstimmung in solchen Merkmalen nicht häufiger bei Eineiern zu erwarten ist, als bei Zweieiern oder sonstigen Geschwistern, worauf eindringlich hingewiesen zu haben das Verdienst *Julius Bauers* ist, sondern daß, wie ich (8) ausgeführt habe, auch bilateral-symmetrische erbliche Merkmale Differenzen aufweisen[2]). Genau genommen gibt es überhaupt keine vollkommene Symmetrie, wie es keine vollkommene Übereinstimmung, sondern nur einen mehr oder weniger hohen Grad von Ähnlichkeit gibt. Sind rechts und links nicht vollkommen erbgleich, so brauchen natürlich auch eineiige Zwillinge, die ja auch nach der Ansicht von *Siemens* den beiden Körperhälften entsprechen, nicht erbgleich zu sein. Ein geradezu unwiderlegliches Beispiel gibt *Newman* in der Abbildung der Sohlenabdrücke zusammengewachsener Zwillinge, bei denen *ein Zweifel an der Eineiigkeit unmöglich ist*: die Verschiedenheiten an beiden Füßen sind ohne weiteres unverkennbar[3]).

---

[1]) Für die Überlassung der im folgenden angeführten Stellen aus *Newman, Apert, Danforth* und *Niedoba* und deren Übersetzung bin ich Prof. *Meirowsky* sehr zu Dank verpflichtet.

[2]) Hierzu sei auch auf *Gaupp*, „Die normalen Asymmetrien des menschlichen Körpers" (Jena: Gustav Fischer 1909) verwiesen.

[3]) Hier möge auch *Danforths* Ansicht Platz finden. Er gibt an, daß man zuweilen Individuen mit einem braunen und einem blauen Auge treffe; es sei in der Tat wahrscheinlich, daß alle symmetrischen Körperteile gelegentlichen einseitigen Variationen unterworfen sind und daß der Ursprung dieser Variationen wahrscheinlich nicht im gewöhnlichen Sinne in der Umwelt liege, da hier der paratypische Faktor auf sein Minimum reduziert sei.

Siemens hat nun wohl anerkannt, daß aus meinen Befunden eine idiotypische Verschiedenheit logisch als möglich anzuerkennen sei, falls die Erblichkeit der Papillarlinien feststehe. Diese aber hat er bestritten: Er will die Gestaltung der Tastfiguren in weiterem Umfange auf paratypische Faktoren zurückführen und stützt sich dabei auf *Wilder*, der zwar die Figuren in ihrer allgemeinen Form auf Erblichkeit bezog, hinsichtlich der Einzelheiten, der „Minutiae", aber die Einwirkung von Umweltfaktoren annahm. Ich habe in der vorher erwähnten Arbeit meine Gründe dafür vorgebracht, daß die Erblichkeit des Papillarmusters auch angesichts der *Wilder*schen Auffassung nicht bestritten werden könne. *Newman* äußert sich nun dahin, daß *Wilder* in neueren Studien über Handflächen und Fußsohlen einige sehr bezeichnende und interessante Tatsachen über die Vererbung der Papillarleisten gebracht habe; es könne, ohne in Einzelheiten der Klassifikation oder Kodifikation der Muster einzugehen, gesagt werden, daß die Bildungen an Handflächen und Fußsohlen „markedly hereditable" sind. Eine Vergleichung der Abdrücke der rechten Hand eines gewissen Vaters und seines sechs Jahre alten Sohnes (*Wilder*, nach *Newman*) zeigen, *wie exakt diese Details verdoppelt werden in zwei aufeinanderfolgenden Generationen.* (Von mir gesperrt.)

In bezug auf die Erblichkeit der Tastfiguren widerspricht sich *Siemens* übrigens selbst, wenn er in einer Arbeit „Zur Kenntnis des systematischen Naevus depigmentosus", Dermatol. Zeitschr. **42**, 71, in welcher die Rede von Liniensystemen der Haut ist, sagt: „Nichterblich bedingte Linienbildungen kommen auf der Haut wohl überhaupt nur unter besonderen Bedingungen zustande." Daß zu solchen Liniensystemen die Papillarmuster gehören, ist selbstverständlich. Doch dies nur nebenbei.

Newman bespricht dann die Art und Weise, in welcher die Teilungsvorgänge zur Erklärung der erblichen Verschiedenheiten bei Eineiern zu betrachten sind.

„Das wirkliche Problem liegt darin, eine Erklärung dafür zu finden, warum sofort einige von den Embryonen, die von einem einzigen Ei abstammen, den Charakter tragen und andere nicht. Bei eineiigen Vierlingen müßten wir dieselben keimplasmatischen Bedingungen bei jedem Individuum erwarten, falls nicht ein trennender Mechanismus vorhanden ist, der während der frühen Embryogenese zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Erbanlage führt, die die Verdoppelung — *Newman* meint hier die von ihm bei Gürteltieren gefundene Verdoppelung von Schildern — hervorruft. Man hat angenommen, daß der wahre differenzierende Faktor in der Umwelt liegt. Aber die einzigen Umweltfaktoren, die bei eineiigen Vierlingen denkbar sind, sind Unterschiede in der Ernährung, die auf eine mehr oder weniger große Placenta zurückzuführen sind. Es kann jedoch gezeigt werden, daß Unterschiede in der Ernährung, so sehr sie eine ausgesprochene Wirkung auf die Entwicklung der verschiedenen Individuen haben, doch keine Wirkung auf die Verdoppelung haben.. Der differenzierende Faktor muß deshalb im Embryo liegen."

Und bezüglich des Teilungsmodus:

„Die einseitige Erscheinung eines ererbten Einheitsmerkmales, z. B. einer gefurchten Haut, schließt fast sicher irgendeine Einseitigkeit in der körperlichen

Verteilung des differenzierenden Faktors für dieses Merkmal in sich. Ob das Merkmal in einem oder in beiden Teilen eines Paares von Zwillingen erscheint (die entwicklungsgeschichtlich den rechten und linken Seiten eines Einzelindividuums gleichzusetzen sind) oder endlich, ob es sich in 1, 2, 3 oder 4 Gliedern eines Satzes von Gürteltier-Vierlingskindern zeigt, *hängt davon ab*, ob der differenzierende Faktor *während der frühesten Spaltung* in uni- oder bilateraler Art verteilt wird; mit anderen Worten, ob bezüglich des fraglichen differenzierenden Faktors *die frühesten Teilungen gleich oder differenzierend waren.*" Ferner: „Wenn wir annehmen, daß der Beginn der Trennung in der 1. und 2. Spaltung erfolgt, ist es ganz sicher, daß, wenn die Erbanlage in die beiden 1. Blastomeren übergeht, sie in den beiden anderen der Embryonen verwirklicht wird. Wenn sie in jede Blastomere des Vierzellenstadiums geht, wird sie wahrscheinlich in allen 4 Embryonen erscheinen. Wenn jedoch die Verteilung der Erbanlage eine solche ist, daß sie ganz in eine der 1. beiden Blastomeren übergeht und nicht in die 2., müssen wir erwarten, daß die Verdoppelung in der Hälfte der Embryonen auftritt. Wenn jedoch der Faktor nur in eine der 4 Zellen übergeht, so haben wir die Erbanlage nur in einem Quadranten der Blastocyten und wir würden die Verdoppelung nur in einem der Embryonen finden."

Wenn nun *Newman* auch am Schluß seines Buches sagt, daß jedes erbliche Merkmal auch durch die Umwelt in seiner Manifestation beeinflußt wird, so ist dies nur ein anderer Ausdruck dafür, daß jeder Charakter ein Produkt von In- und Umwelt ist. Wir nehmen die Klassifikation, wie *Siemens* ja sehr treffend ausgeführt hat, in der Weise vor, daß wir dasjenige als idiotypisch bezeichnen, bei dem der Erbfaktor die für unsere Betrachtungsweise entscheidende Rolle spielt, ohne damit verkennen zu wollen, daß wir die Umwelt nie völlig ausschalten können. Damit, daß *Newman* auf das *erbliche Moment bei den Verschiedenheiten seiner Gürteltiereineier so nachdrücklich hingewiesen und es so genau analysiert hat, liegt es auf der Hand, daß er ihm die für die Verschiedenheit ausschlaggebende Rolle zuweist.*

Niedoba hat Untersuchungen über den Haarstrich einiger Doppelmißbildungen des Rindes angestellt. Wie *Niedoba* in seiner Arbeit mitteilt, hatte *Ludwig* den Haarstrich einiger menschlicher Zwillinge geprüft und dabei wohl eine weitgehende Übereinstimmung festgestellt, aber auch Verschiedenheiten gefunden, so daß nach ihm „von Identität nicht die Rede sein kann"[1]).

Bei der Bildung von rechter und linker Körperhälfte sowie bei der Entstehung eineiiger Zwillinge handeltes sich um sog. Äquationsteilungen; und die Frage der Erbgleichheit oder -ungleichheit deckt sich mit derjenigen nach erbgleicher oder erbungleicher Teilung. Die Teilung kann

[1]) *Ludwig* erklärt die Unterschiede in den Haarrichtungen bei Eineiern durch geringe Differenzen bei der Verteilung der Anlagen. Wenn nun auch der allgemeine Eindruck der einer weitgehenden Übereinstimmung ist, so besteht doch beim Haarstrich der von *Niedoba* geprüften Doppelmißbildungen, also bei einem in bezug auf Eineiigkeit zweifellosen Material, „ein ähnliches Verhalten wie bei der Papillarzeichnung, dem Hautleistensystem, den Naevis und dem Haarstrich eineiiger menschlicher Zwillinge, wo ja auch Unterschiede bei allgemein identischem Eindruck vorkommen".

quantitativ und qualitativ ungleich sein: letzteres dadurch, daß im Idioplasma beider Seiten Unterschiede sein können. Grundsätzlich wird man sagen müssen, daß eine *völlig erbgleiche* Teilung in dem Sinne, daß die eine Hälfte der anderen mathematisch kongruent ist, nicht vorkommt; man kann also nur von einer Annäherung an eine Erbgleichheit reden, die ihr menschliches Maximum bei eineiigen Zwillingen erreicht. In der Mehrzahl der Merkmale wird freilich die Teilung wohl derartig stattfinden, daß Differenzen im Phänotyp nicht auffallen, sonst wäre ja auch nicht die überraschende Ähnlichkeit eineiiger Zwillinge vorhanden. Daß aber die auch mit unserer Methodik nachweisbaren ungleichen Teilungen nicht nur seltene Ausnahmen bilden, sondern sogar recht verbreitet sind, zeigen die vorher besprochenen Untersuchungen.

Immer wieder ergibt sich das gleiche Resultat, daß phänotypische Unterschiede bei Eineiern auch erblich bedingt sein können. *Dadurch aber verschieben sich, und damit komme ich auf die Korrelationen zurück, die Lenzschen Zahlen noch wesentlich zugunsten der Erbmasse.* Wenn man schon bei der Voraussetzung der Erbgleichheit zu dem Ergebnisse gelangt, daß die von *Lenz* gefundenen Korrelationen mit der Annahme zu vereinbaren sind, daß die Naevi zu etwa $^3/_4$ von der Erbmasse abhängen, so ist diese Abhängigkeit noch als weit größer anzunehmen, wenn wir von der gut begründeten Annahme ausgehen, daß Verschiedenheiten bei Eineiern nicht nur auf paratypiche Faktoren zurückzuführen sind, sondern auch erblich bedingt sein können. *Die Lenzschen Zahlen geben somit für die Höhe des Anteils der Erbmasse an einem bestimmten Merkmale die niedrigsten Werte an*: sie zeigen, wie groß selbst im ungünstigsten Falle der Anteil der Erbanlagen ist und diese Verschiebung des Zahlenverhältnisses spielt deshalb auch praktisch eine Rolle, weil die auf erblicher Grundlage beruhenden Verschiedenheiten bei Eineiern nicht etwa seltene Ausnahmen bilden. *Insbesondere bei den Naevis* ist dies der Fall; selbst wenn man die idiotypische Bedingtheit der Mäler anzweifeln würde, zeigt doch schon die *Bauer*sche Arbeit, daß angesichts des so häufigen asymmetrischen Auftretens der Naevi die erblich bedingten Verschiedenheiten derselben bei Eineiern sehr beträchtlich sein können. *Diesen Gesichtspunkt muß man auch bei der Beurteilung evtl. späterer, an einem größeren Material gewonnener und nach demselben Grundsatz berechneter Korrelationskoeffizienten im Auge behalten.*

Literaturverzeichnis.

[1]) *Siemens*, Die Zwillingspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — [2]) *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 1—60. — [3]) *Meirowsky*, Dermatol. Wochenschr. **79**, Nr. 34. — [4]) *Meirowsky*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 35 u. 39. — [5]) *Bauer*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 27. — [6]) *Leven*, Dermatol. Wochenschr. **78**, Nr. 20. — [7]) *Leven*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 13 u. 25. — [8]) *Leven*,

Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 40. — [9]) *Leven*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 46. — [10]) *Meirowsky*, Dermatol. Wochenschr. **7**, 1925. — [11]) *Peter*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 48. — [12]) *Newman*, The Biologie of Twins. Univers. of Chicago Press. Chicago. — [13]) *Gaupp*, Die normalen Asymmetrien des menschlichen Körpers. Jena: Gustav Fischer 1909. — [14]) *Danforth*, Journ. of heredity **10**, Nr. 9. Dezember 1919. — [15]) *Niedoba*, Anat. Anz. **58**. 1924.

Nachtrag.

Nach Abschluß obiger Arbeit hat ein mir befreundeter Mathematiker die *Siemens*schen Korrelationsberechnungen auf meine Veranlassung nachgeprüft. Es hat sich dabei folgendes ergeben:

Bei der Berechnung der Tabellen — Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, 33—37 — nach den von *Siemens* angegebenen Formeln kommt eine Reihe von Flüchtigkeitsfehlern vor, durch die zum Teil das Ergebnis beeinflußt wird. Auch ist auffällig, daß dieselbe Größe auf den Seiten 33—35 teils mit σ, teils mit m bezeichnet wird.

Was die Tabelle 1 betrifft, so enthält sie einen Druckfehler, da es bei m nicht heißen dürfte $\sqrt{\frac{13 \cdot 27}{1783}}$, sondern $\sqrt{\frac{73 \cdot 27}{1783}}$. Ferner ergibt $\frac{75\,600}{1027}$ nicht 73,2, sondern 73,6. Auch ist die Summe der Gesamtnaevi der naevusärmeren Zwillinge nicht 756, sondern 753, mithin die Summe S nicht gleich 1783, sondern 1780. Dadurch ergibt sich die Prozentzahl zu 75 300 : 1027 = 73,3. Der Additionsfehler in bezug auf die Gesamtnaevi ist auch auf die Tabellen 2 und 3 übernommen.

In der Tabelle 2 würde sich die Summe der angegebenen Verhältniszahlen bei den dort angegebenen Werten zu 32,68 statt 32,79, die Summe der α^2 zu 1,2757 anstatt 1,2737 ergeben. Bei Pfaffinger muß es heißen: $\alpha^2 = 0{,}04$; bei Westenhuber ist die Verhältniszahl 0,74, somit $\alpha = 0{,}01$, also $\alpha^2 = 0{,}0001$. Bei den Größen von α müßte in 21 Fällen — z. B. in den Fällen 1, 3, 5, 7, 8 usw. — die Zahl mit dem Minuzeichen versehen sein; der Wert von α^2 wird allerdings hierdurch nicht beeinflußt.

Die richtigen Größen sind folgende: die Summe der Verhältniszahlen ist 32,64; die Summe der α^2 ist 1,3129; dadurch ergibt sich das durchschnittliche Verhältnis zu 32,64 : 45 = 0,725, $\sigma = \sqrt{\frac{1{,}3129}{45}} = \sqrt{0{,}0292} = \pm 0{,}17$.

Die Tabelle 3 enthält auch verschiedene Ungenauigkeiten. Nimmt man das arithmetische Mittel M zu 19 an, wie geschehen, so muß es bei Braun heißen: $\alpha_x = -11$, $\alpha_x^2 = 121$, $\alpha_x \cdot \alpha_y = 33$, bei Schindlbeck: $\alpha_y = -6$, $\alpha_y^2 = 36$, $\alpha_x \cdot \alpha_y = 66$. Ferner ist gerechnet: 1783 : 90 = 18,6, während es richtig heißen muß: 19,8. Hiernach ergibt sich das arithmetische Mittel nicht zu 19, sondern es beträgt 20. Die ganze Tabelle 3 muß auf Grund dessen völlig umgerechnet werden.

Das für K errechnete Ergebnis $0{,}4 \pm 0{,}13$ *ist durch einen schwerwiegenden Fehler falsch geworden.* Es trifft nicht zu, daß „α_x und α_y im Durchschnitt gleich sein müssen", auch ist nicht $\sum \alpha_x^2 = \sum \alpha_y^2$; ferner ist $\sqrt{\sum \alpha_x^2}\ \sqrt{\sum \alpha_y^2}$ nicht gleich $\sum \alpha^2$, also nicht gleich 14 054, sondern richtig gleich 6823. Aus der beigefügten berichtigten Tabelle 3 ergibt sich, daß $\sum \alpha_x^2 = 5319$, $\sum \alpha_y^2 = 8753$, $\sum (\alpha_x \alpha_y) = 5582$. Für das arithmetische Mittel M ergibt sich: $M = 1780 : 90 = 19{,}8$, also abgerundet $= 20$. Um k zu berechnen, kann man auf 2 Arten verfahren, indem man

Berichtigte Tabelle 3.

Nr. d. Falles	Zahl d. Naevi		$+\alpha_x$	$-\alpha_x$	α_x^2	$+\alpha_y$	$-\alpha_y$	α_y^2	$+\alpha_x\alpha_y$	$-\alpha_x\alpha_y$
1	8	16		—12	144		—4	16	48	
2	19	23		—1	1	3		9		—3
3	7	21		—13	169	1		1		—13
4	11	13		—9	81		—7	49	63	
5	29	45	9		81	25		625	225	
6	22	22	2		4	2		4	4	
7	9	13		—11	121		—7	49	77	
8	22	32	2		4	12		144	24	
9	21	27	1		1	7		49	7	
10	13	23		—7	49	3		9		—21
11	15	18		—5	25		—2	4	10	
12	5	8		—15	225		—12	144	180	
13	1	6		—19	361		—14	196	266	
14	41	70	21		441	50		2500	1050	
15	21	21	1		1	1		1	1	
16	27	29	7		49	9		81	63	
17	8	15		—12	144		—5	25	60	
18	7	8		—13	169		—12	144	156	
19	14	16		—6	36		—4	16	24	
20	8	13		—12	144		—7	49	84	
21	16	27		—4	16	7		49		—28
22	43	57	23		529	37		1369	851	
23	10	11		—10	100		—9	81	90	
24	15	18		—5	25		—2	4	10	
25	8	11		—12	144		—9	81	108	
26	14	23		—6	36	3		9		—18
27	4	7		—16	256		—13	169	208	
28	20	24		0	0	4		16	0	
29	12	17		—8	64		—3	9	24	
30	8	17		—12	144		—3	9	36	
31	15	23		—5	25	3		9		—15
32	21	24	1		1	4		16	4	
33	18	23		—2	4	3		9		—6
34	44	55	24		576	35		1225	840	
35	26	35	6		36	15		225	90	
36	10	11		—10	100		—9	81	90	
37	43	48	23		529	28		784	644	
38	11	19		—9	81		—1	1	9	
39	10	13		—10	100		—7	49	70	
40	18	18		—2	4		—2	4	4	
41	17	23		—3	9	3		9		—9
42	15	17		—5	25		—3	9	15	
43	23	32	3		9	12		144	36	
44	20	29	0		0	9		81	0	
45	4	6		—16	256		—14	196	224	
	753	1027	123	—270	5319	276	—149	8753	5695	—113
	1780		$\alpha^2 = -147$		$=\sum\alpha_x^2$	$\alpha_y = +127$		$=\sum\alpha_y^2$	$+5582 = \sum(\alpha_x\alpha_y)$	

$$\sum\alpha^2 = \alpha_x^2 + \alpha_{2y} = 14072$$

das eine Mal σ_x und σ_y für sich berechnet und die gefundenen Werte in die Formel für k einsetzt, das zweite Mal den Nenner von k in anderer Weise ermittelt.

1.) $$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum \alpha_x^2}{n}} = \sqrt{\frac{5319}{45}} = \sqrt{118} = 10{,}9\,.$$

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{\sum \alpha_y^2}{n}} = \sqrt{\frac{8753}{415}} = \sqrt{194{,}51} = 13{,}95\,.$$

$$k = \frac{\sum(\alpha_x \alpha_y)}{n\,\sigma_x\,\sigma_y} = \frac{5582}{45 \cdot 10{,}9 \cdot 13{,}95} = \frac{5582}{6842{,}475} = 0{,}816\,.$$

2. Der Nenner von k ist:

$$n\,\sigma_x\,\sigma_y = n\sqrt{\frac{\sum \alpha_x^2}{n}}\sqrt{\frac{\sum \alpha_y^2}{n}} = \sqrt{\sum \alpha_x^2 \sum \alpha_y^2} = \sqrt{5319 \cdot 8753} = \sqrt{46\,557\,207} = 6823{,}3\,.$$

Demnach ist $k = \frac{5582}{6823{,}3} = 0{,}818$.

In beiden Fällen ergibt sich abgerundet: $k = 0{,}82$. Hieraus folgt für den Standardfehler:

$$m = \frac{1 - k^2}{\sqrt{n}} = \frac{1 - 0{,}6724}{6{,}7} = \frac{0{,}3276}{6{,}7} = 0{,}049\,.$$

Mithin ist $k = 0{,}82 \pm 0{,}05$.

Die Werte der Tabelle 4 auf S. 39 lassen sich nicht nachprüfen, da die Berechnungen nicht mit abgedruckt wurden. Jedoch ist zu befürchten, daß ein Teil der angeführten Werte durch den obigen Fehler auch falsch ermittelt wurde.

Der mittlere Fehler für die Tabelle 3 (der kleinen Zahl der Fälle), nämlich $\pm$ 0,05, ist viel weniger erheblich, als bei Tabelle 2, in der es sich um die Zahl der Naevi handelt, und nicht umgekehrt, wie es auf S. 38 u. 39 heißt.

Aus Vorstehendem ergibt sich demnach, daß der Korrelationskoeffizient ein viel höherer ist als der von *Siemens* angegebene und daß der mit der jetzt festgestellten Zahl auf Grundlage der von *Lenz* errechneten Zahlen zu vereinbarende Anteil der Erbmasse an der Entstehung der Naevi *ein weit größerer ist, als es sich schon bei der Siemensschen Zahl ergab: er beträgt mehr als* $^9/_{10}$*!* Auch hierbei kommt selbstverständlich der in meiner Arbeit betonte wichtige Gesichtspunkt noch dazu, daß die *Lenz*schen Zahlen auf der Voraussetzung der völligen Erbgleichheit der Eineier und der paratypischen Natur aller bei ihr auftretenden Verschiedenheiten beruhen und die niedrigsten Werte für den Anteil der Erbmasse an einem bestimmten Merkmale darstellen. Unter Berücksichtigung noch dieses Umstandes wird der mit den Berechnungen in Einklang zu bringende Anteil der Erbanlagen an der Naevusätiologie ein so hoher, *daß der paratypische Faktor keinerlei ausschlaggebende Rolle spielt und die Auffassung der Naevi als idiotypische Affektion vollauf gerechtfertigt erscheint. Der Kampf um die Aetiologie der Naevi dürfte damit zu Gunsten der idiotypischen Bedingtheit derselben abgeschlossen sein.*

Läßt sich die „keimplasmatische Naevustheorie" aufrechterhalten?

(Schlußwort zu den vorstehenden Bemerkungen Levens.)

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Universitäts-Hautklinik und -Poliklinik in München. — Direktor: Prof. *L. R. v. Zumbusch.*)

(*Eingegangen am 23. Februar 1925.*)

Da *Leven* und *Meirowsky* zusammen bereits 10 Polemiken in 5 verschiedenen Zeitschriften gegen mich veröffentlicht haben (wobei es naturgemäß nicht möglich war, sachlich immer wieder Neues zu bringen), hätte ich an sich keinen Grund, auf die vorstehenden Bemerkungen einzugehen. Doch enthält der von einem Mathematiker herrührende „Nachtrag" Angaben, die den unrichtigen Eindruck erwecken müssen, als ob ich bei meinen Berechnungen *Fehler gemacht hätte, welche für meine Schlußfolgerungen von irgendeiner wesentlichen Bedeutung wären.* In Wirklichkeit zeigt jedoch die Nachprüfung meiner Tabellen durch einen Fach-Mathematiker, daß meine Berechnung nur solche Rechen- und Druckfehler enthält, *die für das eigentliche Ergebnis völlig gleichgültig sind*, deren peinlich ausführliche Aufzählung ich daher als *sachlich* höchst unbegründet empfinde. Hiervon macht allerdings *ein* Fehler eine Ausnahme: Die unrichtige Anwendung des *Bravais-Pearson*schen Koeffizienten. Dieser Fehler war mir aber längst bekannt, ich habe aus ihm natürlich auch kein Hehl gemacht und *habe schon im vorigen Jahre in der „Münchener Gesellschaft für Morphologie" über ihn berichtet*[1])*). Wie leicht er passieren konnte, läßt sich aus der Tatsache ersehen, daß ich — wie in meiner Arbeit[2]) erwähnt ist — die Anwendung der *Bravais-Pearson*schen Formel von einem anerkannten Medizinalstatistiker kontrollieren ließ, und daß auch dieser, trotzdem ich ihm meine Tabellen im Manuskript zur Durchsicht überreichte, den Fehler nicht gefunden hat.

Wie ich bereits 1924 mitteilte, bewirkt der Fehler, daß der von mir errechnete Korrelationskoeffizient verdoppelt werden muß. *Das bedingt aber keineswegs*, wie *Leven* zu glauben scheint, *irgendeine wesentliche Änderung meiner Resultate und Schlußfolgerungen.* Glücklicher-

*) Der Bericht ist auch bereits im Druck erschienen.

weise hatte ich ja bekanntlich die Vorsicht gebraucht, alle Ähnlichkeiten *gleichzeitig nach drei verschiedenen Methoden* zu berechnen, und meine Schlüsse stützen sich folglich durchaus nicht allein auf die Korrelationsmethode, *sondern auch auf die beiden anderen Methoden*, die weniger kompliziert und daher in ihrem Ergebnis sicher richtig sind. Meine Entdeckung des besagten Rechenfehlers mußte mir sogar höchst angenehm sein, einmal weil nun die Ergebnisse der dritten Methode (0,82) mit denen der ersten beiden Methoden (0,73 bzw. 73%) besser übereinstimmen, sodann aber, weil sich nunmehr sehr deutlich zeigte, *daß mir der exakte statistische Nachweis der Existenz einer erblichen Naevusdisposition tatsächlich gelungen war* (was ich damals auf Grund meiner zu niedrigen Korrelationszahl in einer Fußnote noch als nicht völlig sicher hatte bezeichnen müssen). Daß ich schon damals die Ergebnisse der ersten beiden Methoden ausreichend berücksichtigt habe, folgt übrigens zur Genüge aus den Schlußsätzen des betreffenden Kapitels meiner Arbeit[2]), in denen es heißt: es bestehen geringe Verschiedenheiten*) in bezug auf die Leichtigkeit, mit der sich bei Vorhandensein der unbekannten, naevuserzeugenden Einflüsse bei den einzelnen Individuen Naevi bilden, und „diese geringen Verschiedenheiten sind *in hohem Maße***) von den Erbanlagen abhängig."

Es ist deshalb völlig unbegründet und auch von jeher völlig unbegründet gewesen, wenn *Meirowsky* und *Leven* mir dauernd die engen Beziehungen der Naevuszahlen zu den Erbanlagen vorhalten. *Diese engen Beziehungen sind*, wie diese Autoren doch bedenken sollten, *von mir selbst klinisch und statistisch nachgewiesen und schon* 1923 *auf dem Münchener Dermatologen-Kongreß durch Analogisierung mit den Epheliden in scharfes Licht gerückt worden*[3]). Die Meinungsdifferenzen liegen deshalb nicht und lagen deshalb niemals in der Frage nach der idiotypischen Bedingtheit der Naevus*zahlen*, wie man nach *Levens* und *Meirowskys* Polemiken glauben möchte, sondern allein in der Frage, *welche Bedeutung diese von mir aufgefundene erbliche Naevusdisposition für Form, Größe, Lokalisation usw. des einzelnen Naevus hat.* Von dieser Frage allein ist nämlich die Beurteilung der „*keimplasmatischen Naevustheorie*" abhängig, welche ja Existenz, Form, Größe und Lokalisation des einzelnen Naevus einheitlich erklären will, und meine Ablehnung dieser Theorie war bekanntlich *der Ausgangspunkt des ganzen Streites.* Die Diskussion über die Naevusätiologie wird deshalb ein geflissentliches Aneinandervorbeireden bleiben, solange *Meirowsky*

*) Von relativ geringen Verschiedenheiten glaubte ich auch sprechen zu müssen, weil ich infolge der allgemeinen Verbreitung der Naevi bei ungleichaltrigen Nichtgeschwistern noch eine Ähnlichkeit der Naevuszahlen von etwa 50% (49 bzw. 56%) gefunden habe.

**) Im Original nicht gesperrt.

und *Leven dem eigentlichen Kernpunkt des ganzen Streites*, nämlich der Frage nach der Bedeutung der erblichen Naevusdisposition *für die Entstehung und Natur des einzelnen Naevus* ausweichen, — solange sie im Zusammenhang hiermit *die „keimplasmatische Naevustheorie“*, trotz der schon einmal an *Meirowski* gerichteten Aufforderung[4]), in ihren Polemiken *mit keinem Worte mehr erwähnen!*

Ich hatte nun von jeher die idiotypische Naevusdisposition als *gering* aufgefaßt *in ihrer Bedeutung für die Ätiologie des einzelnen Naevus*, ja selbst als *so* gering, daß ich die Frage erwogen habe, ob man die von mir beobachteten einzelnen Naevi als idiodispositionell oder (trotz der von mir nachgewiesenen erblichen Disposition in bezug auf die Naevus*zahl*!) noch als paratypisch bezeichnen solle, und daß ich mich für das letztere als das mir zweckmäßiger erscheinende entschieden habe. Es wäre aber ganz falsch, wenn man in dem Wortstreit hierum den Kern der Sache sehen wollte. Denn auch eine Idiodisposition würde niemals zur Aufrechterhaltung der „keimplasmatischen Naevustheorie“ genügen, da diese Theorie ja mit einer *streng erblichen Bedingtheit des einzelnen Naevus* rechnete. Daß das unberechtigt war, wird jedoch um so sicherer, je mehr Polemiken unter Übergehung dieser Kardinalfrage erscheinen. Ich habe *bei mehr als* 2000 *Lentigines niemals eine Übereinstimmung* des einzelnen Males bei E. Z. (eineiigen Zwillingen) gefunden. Daß solche Übereinstimmung gelegentlich vorkommen muß, versteht sich von selbst. Aber ebenso sicher ist, daß sie *der Regel nach nicht vorkommt.* Diese Tatsache gewinnt nun durch die Korrektur des mir passierten Berechnungsfehlers *nur noch ein erhöhtes Gewicht. Je höher nämlich die Korrelation der Naevuszahlen wird, desto schärfer wird der Kontrast* zwischen der hochgradigen *Übereinstimmung der Naevuszahlen* und der hochgradigen *Verschiedenheit der Einzelnaevi*, desto unhaltbarer wird also die Situation für die Vertreter der „keimplasmatischen Naevustheorie“! Beträgt die Korrelation der Naevuszahlen bei E. Z. tatsächlich $^{9}/_{10}$ und mehr, so zeigt sich hierin neuerdings sehr eindrucksvoll *die weitgehende Erbgleichheit* der E. Z.*). Sind aber trotz dieser weitgehenden Erbgleichheit die Einzelnaevi *regel-*

---

*) Die Vorstellung *Levens*, daß durch seine Papillarlinienuntersuchungen, die nur längst bekannte Befunde anderer Autoren (*Wilder*, *Bonnevie*) bestätigten, Erbverschiedenheit der E. Z. bewiesen würde, habe ich schon an anderer Stelle [5,6]) zurückgewiesen. Es sollte doch aber wirklich einleuchtend sein, daß die *Tatsache* der Verschiedenheit der E. Z. als solche niemals *Erb*verschiedenheit beweisen kann, denn sie *könnte* doch auch durch verschiedene *Manifestations*bedingungen verursacht sein. Die „Beweisführung“ *Levens* beruht also nicht auf einem Tatbestand, sondern auf der theoretischen *Auslegung* eines Tatbestandes, welcher sich auch in *umgekehrter* Weise auslegen läßt, wie z. B. ein Zitat von *Weitz* zeigen kann („Wer will behaupten, daß die Gestaltung der Fingerleisten allein von idiotypischen Einflüssen abhängig sei? Man ist, wie mir scheint, überhaupt

mäßig verschieden, so zeigt sich darin sehr eindrucksvoll *die entscheidend nichterbliche Bedingtheit eben des einzelnen Naevus.*

Die „keimplasmatische Naevustheorie" fragte nun aber bekanntlich gerade *nach der Ursache des* (atypischen) *Einzelnaevus* und mit keiner Silbe nach der Ursache der Lentigozahlen (der „Lentiginosis"). Daß hier *zwei ganz verschiedene Probleme* vorliegen, wurde von *Meirowsky* und *Leven* bisher vollkommen und hartnäckig übersehen. Beim (atypischen) „Einzelnaevus" liegen nun aber (soweit bisher beobachtet) die Dinge ganz analog wie bei der „Einzellentigo".

---

zu sehr geneigt, die bei der Geburt vorhandenen Eigenschaften immer als idiotypisch anzusehen, in der fälschlichen Annahme, daß während der intrauterinen Entwicklung die äußeren Einflüsse immer gleich seien ... Einen paratypischen Einfluß auf die Ausbildung der Fingerleisten könnte z. B. die intrauterine Ernährung, die bei den Zwillingen offenbar oft verschieden ist, ausüben dadurch, daß sie zu Verschiedenheiten der inneren Spannung des Gewebes identischer Finger der Zwillinge führt, oder die von Zufälligkeiten abhängige Haltung der Finger, die einmal bei geballter Faust einen Druck auf die Fingerkuppen entstehen läßt, der das andere Mal bei geöffneter Hand fehlt.") Auch andere Autoren (z. B. *Poll, Bonnevie, Cummins* und *Sicomo*) haben die Unterschiede der E. Z., ebenso wie die Unterschiede der beiden Körperhälften als paratypisch aufgefaßt. Wenn nunmehr *Leven* so weit geht, daß er sogar den beiden Körperhälften verschiedene Erbanlagen zuspricht, so ist diese Idee zwar höchst originell und bemerkenswert, ich wüßte aber vorläufig nicht, wie sich eine so kühne Hypothese beweisen ließe. Durch die allgemeine Behauptung, daß alle Teilungen ungleich seien, geht es sicher nicht; denn wenn die Reduktionsteilungen nicht praktisch gleiche Hälften schüfen, könnte es keinen experimentellen Mendelismus geben. Warum soll aber die Gleichheit der Teilung, die hier Tatsache ist, bei der Äquationsteilung nicht möglich sein? Auch *Levens* reichliche Zitate nach *Newman* bringen keine Klärung, denn *Leven* hat gerade den wichtigsten Punkt vergessen, nämlich die Mitteilung, ob die Ansichten *Newmans auch* nur theoretische Spekulationen über Ursachen von Zwillingsunterschieden sind, oder ob *Newman* den einzig möglichen Weg zum Beweise, nämlich *die Fortzüchtung der differenten E. Z.* und die Analyse ihrer Nachkommenschaft beschritten hat. Sollte dieser Weg (wie es den Anschein hat) *nicht* beschritten sein, so wäre es höchst absurd, in *Newmans* Konstatierung der Schilderverschiedenheit einen *Beweis* für Erbverschiedenheit zu erblicken. — Das ausführliche Eingehen *Levens* auf die Frage der völligen Erbgleichheit der E. Z. verführt übrigens nur zu leicht zu der Vorstellung, daß diese Frage *irgendeine wesentliche Bedeutung für die in Rede stehende dermatologische Streitfrage hätte.* In Wirklichkeit ist sie hierfür *ganz gleichgültig.* Denn wäre die Erbgleichheit der E. Z. wirklich keine ganz vollständige, so wäre deshalb die zwillingspathologische Methode nicht weniger anwendbar. Auch Geschwister sind ja nur zu etwa 50% erbgleich, und trotzdem können wir durch Feststellung von Krankheitshäufung bei Geschwistern Erbforschung treiben. So würde auch die „zwillingspathologische Vererbungsregel" ihre Geltung behalten, wenn die E.Z. nur zu 90 oder zu 95% erbgleich wären. Für die Beurteilung der Erbbedingtheit der Naevi würden solche Differenzen überhaupt nichts ausmachen, da ja die (einzelnen) Naevi bei E. Z. *regelmäßig* verschieden sind, ein Befund, der doch auch bei nur annähernd erbgleichen Individuen *undenkbar* wäre, wenn wir es mit streng erblichen Mißbildungen zu tun hätten.

Zu meinen Fällen (tierfellähnlicher Naevus am linken Fuß, kleiner strichförmiger Naevus im Nacken, mehrere Naevi depigmentosi und Naevi vasculosi, zum Teil mit Naevus anaemicus) sind neue gekommen [*Leven*[7]): handtellergroßer Naevus flammens an linker Kopfseite; *Weitz*: kleiner Tierfellnaevus am linken Oberschenkel, größerer elevierter am Stamm, handtellergroßer elevierter am Rücken, fünfmarkstückgroßer Naevus vasculosus am linken Oberarm*)], und ich konnte auch noch einige sehr instruktive alte auffinden [*Galton*: angeborener Naevus varicosus, so groß, daß er beim Gehen hinderlich war; *Apert*: Weinflecken, die einen großen Teil des Stammes bedeckten, eine Kette kleiner xanthomfarbiger Naevi an der rechten Halsseite, dicker elevierter Pigmentnaevus an der Wange**)]. In allen diesen Fällen war der andere Zwilling vollkommen frei von einer ähnlichen Mißbildung; nur *J. Bauer* erwähnt einmal (eineiige?) Zwillinge, die beide ein markstückgroßes Angiom in der Gegend des linken Schulterblattes hatten, hat aber bis jetzt keine näheren Angaben darüber gemacht.

Für die eigentlichen (größeren, „atypischen“) Naevi gilt also (soweit bisher beobachtet) genau wie für die einzelnen Lentigines, daß sie bei E. Z. *der Regel nach* diskordant auftreten. Daß sich manche asymmetrische und besonders die symmetrischen Naevi anders verhalten können, versteht sich von selbst***); Beobachtungen darüber liegen noch nicht vor.

Noch näher auf diese Dinge einzugehen, habe ich hier keinen Grund, zumal ich für den nächsten Dermatologen-Kongreß in Dresden einen Vortrag „Zur Klinik und Ätiologie der Naevi“ angemeldet habe, der mir Gelegenheit geben wird, darauf zurückzukommen. Ich begnüge mich deshalb mit einer knappen Zusammenstellung derjenigen auf die Naevusätiologie bezüglichen Tatsachen und Schlußfolgerungen, die mir schon jetzt als nach menschlichem Ermessen genügend sicher erscheinen.

Tatsachen.

1. Eineiige Zwillinge sind vollständig *oder* nahezu erbgleich (alle Autoren, einschließlich *Leven*).

---

*) *Weitz*[8, 9]) schließt aus seinen Befunden, daß „das Vorkommen der einzelnen Naevi in ihrer individuellen Gestaltung und Lokalisation nicht in der Erbmasse angelegt, sondern von äußeren, wohl entwicklungsmechanischen Einflüssen abhängig zu sein scheint“. Für Naevi und Lentigines muß also „*eine im wesentlichen paratypische Entstehung* angenommen werden“.

**) *Apert*[10]) sagt dazu: „Eine auffallende Ausnahme von dieser Übereinstimmung (von Mißbildungen bei E.Z.) besteht in bezug auf die Naevi.... Warum dieser Unterschied in betreff der Naevi? Nach meiner Ansicht ist es wahrscheinlich, daß man ihn dadurch erklären muß, daß gewisse Naevi eine Art Narben sind, die während des intrauterinen Lebens infolge zeitweiliger Adhärenz zwischen der noch wachsenden Haut und den fötalen Adnexen erworben wurden.“ Also auch *Apert* schließt aus der Diskordanz bei E.Z. sehr entschieden und sogar in etwas drastischer Form auf Nichterblichkeit der beobachteten Naevi.

***) Ich erinnere als Analogon an die wahrscheinlich engeren Erblichkeitsbeziehungen der symmetrischen Ohranhänge (Arch. f. Derm. **132**, 186, 1921) und Zahnanomalien *(Siemens und Hunold)* gegenüber den nichtsymmetrischen, den symmetrischen Teleangiektasien gegenüber den nichtsymmetrischen Naevi vasculosi.

2. Zweieiige Zwillinge sind wesentlich weniger (nur zu ca. 50%) erbgleich (alle Autoren).

3. Die *Zahl der Lentigines* stimmt bei E. Z. in einem feststellbaren Ausmaß überein (27% Differenz bzw. 0,8 Korrelation), bei Z. Z. ist die Übereinstimmung geringer (*Siemens* 1922/23).

4. Die *einzelne Lentigo* ist bei E. Z. regelmäßig (wenn auch gewiß nicht ausnahmslos) verschieden (*Siemens*, *Leven*, *Paulsen*, *Weitz* u. a.).

5. Der *einzelne* („atypische") asymmetrische *Naevus* ist bei E. Z. regelmäßig (wenn auch gewiß nicht ausnahmslos) verschieden (*Siemens*, *Leven*, *Weitz*, *Galton*, *Apert*).

6. Das Verhalten der symmetrischen Naevi bei E. Z. ist vorläufig noch unbekannt.

Schlußfolgerungen.

Aus 1. und 2.: Merkmale, die engere Beziehungen zum Erbbild haben (die also idiotypisch oder idiodispositionell sind), müssen bei E. Z. im Durchschnitt häufiger übereinstimmen als bei Z. Z. („zwillingspathologische Vererbungsregel").

Aus 3. und 4.: Die „*Lentiginosis*" verhält sich im Prinzip genau so wie die „Ephelidosis" (*Siemens* 1922/23), da sich die relativ engen Beziehungen der Lentigozahlen zum Erbbild durch meine Zwillingsuntersuchungen beweisen ließen.

Aus 4. und 5.: Der *einzelne Naevus* wurde dagegen bisher bei vollständig oder nahezu erbgleichen Individuen *regelmäßig* verschieden gefunden, kann also *unmöglich in entscheidender Weise erblich bedingt* sein. Er ist folglich als paratypisch (bzw. *höchstens* als idiodispositionell) zu bezeichnen (*Siemens* 1922/23).

Aus 6.: Symmetrische Naevi sind in ihrem Verhalten bei E. Z. und in ihren erblichen Beziehungen überhaupt vorläufig noch unaufgeklärt.

Wenn auch jetzt, nachdem 2 Jahre verflossen sind, manches klarer formuliert werden kann als damals, so zeigt doch *der Vergleich der vorstehenden Sätze mit meiner ersten Arbeit*, daß die Polemiken *die wesentlichen Ergebnisse meiner Untersuchungen in keinem Punkte verändert oder gar erschüttert haben.* Diese wesentlichen Ergebnisse sind, wie ich glaube und wie ich schon immer geglaubt habe, darin zu sehen:

A. daß zwar *die Zahl der Lentigines* in einem feststellbaren Ausmaß (in meinem Material 27% Differenz) durch die Erbanlagen bestimmt wird,

B. daß aber die Abhängigkeit der *Einzelnaevi* (und damit überhaupt der Naevi sensu strictiori) vom Erbbild *sehr viel loser ist, als man bisher geglaubt hatte,*

C. und daß *folglich die „keimplasmatische Naevustheorie"*, welche Existenz, Größe, Form und Lokalisation des Einzelnaevus aus den Erbanlagen ausreichend und einheitlich erklären wollte, *unhaltbar er-*

scheint, weil die entscheidende Ursache der als „Naevus" bezeichneten Einzelmißbildung in den bisher bei E. Z. beobachteten Fällen nicht in der Erbmasse liegen kann, sondern vollständig unbekannt ist (vgl. hierzu meine Naevusdefinition). Als Ursache werden von *Weitz* entwicklungsmechanische Einflüsse, von *Apert* zeitweilige Adhärenzen mit den fötalen Adnexen vermutet*).

Literatur.

[1]) *Siemens*, Über statistische und klinische Momente bei der Beurteilung der Erbbedingtheit. Verhandl. d. Münch. Ges. f. Morph. u. Physiol. **36**, 39. 1925. — [2]) *Siemens*, Über die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Muttermäler. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**, H. 1. 1924. — [3]) *Siemens*, Untersuchungen über die Ätiologie der Naevi. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**, 207. 1924. — [4]) *Siemens*, Die Ätiologie der Muttermäler. Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1366. — [5]) *Siemens*, Zur methodologischen Bedeutung der Zwillingspathologie. Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 590. — [6]) *Siemens*, Zur methodologischen Bedeutung der Zwillingspathologie (Schlußwort). Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 946. — [7]) *Leven*, Über die Erbanlagen der Eineier auf Grund von Untersuchungen des Papillarliniensystems der Finger. Dermatol. Wochenschr. **78**, 555. 1924. — [8]) *Weitz*, Studien an eineiigen Zwillingen. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 115. 1924. — [9]) *Weitz*, Die Bedeutung der Erblichkeit für die Ätiologie. Erg. der gesamten Med. **5**, 468. 1924. — [10]) *Apert*, Les jumeaux. Bibliothéque des connaissances médicales. Paris 1923.

*) Die Diskussion erscheint hiermit geschlossen. Die Redaktion.

(Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Erlangen. — Vorstand: Prof. Dr. *L. Hauck*.)

Zur Frage des Leukocytensturzes nach intracutaner Injektion bei Dermatosen.

Von

Dr. med. **Friedrich Dietel**,

1. Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 12. Januar 1925.)

Seit *E. F. Müller* einen Leukocytensturz durch intracutane Injektion geringster Flüssigkeitsmengen nachgewiesen und als Grund dafür eine biologische Wirkung der Haut neben einer echten Vagusreizung angegeben hat, haben zahlreiche Autoren die Richtigkeit der Beobachtung bestätigen können, während über ihre Erklärung die Meinungen auseinandergingen. Besonders in letzter Zeit sind Stimmen laut geworden, nach denen die Haut dabei keine wesentliche oder überhaupt keine Rolle spielen soll. So mußte die Angabe von *Kartamischew* auffallen, daß „das kranke Hautorgan nicht imstande ist, das Phänomen des Leukocytensturzes auszulösen".

Da gerade die Untersuchung an der erkrankten Haut einen weitgehenden Rückschluß gestattet, ob das Hautorgan am Zustandekommen des Leukocytensturzes wesentlich beteiligt ist oder nicht, haben wir das an geeigneten Fällen nachgeprüft. Da wir dazu Patienten benutzen wollten, bei denen die Haut weitestgehend verändert war, mußten wir natürlich auf solche Kranke warten, und so konnte die Veröffentlichung unserer Ergebnisse erst jetzt erfolgen.

Wir kamen bei unseren Untersuchungen zu folgenden Resultaten:

1. *Universelle Erythrodermie.* Keine einzige Stelle der Haut unverändert; vor der Injektion 4800, 10 Minuten nachher (4—5 Quaddeln mit steriler Milch) 2500; dann langsam wieder Anstieg; in 2 Stunden normal.

2. *Ekzem über den ganzen Körper*, mit ausgedehnter Lichenifikation, Rotfärbung und Desquamation. Deutlicher Leukocytensturz von 4100 auf 2000 20 Minuten nach der Injektion.

3. *Universelles Ekzem*, seit vielen Jahren; 8100—5700 Zellen.

4. *Universelle exfoliierende Erythrodermie.* 52jähriger Mann; schwere Prostration. Haut des ganzen Körpers krankhaft verändert; 10 Minuten nach der Injektion Sturz von 7600 auf 3900.

5. *Allgemeines Ekzem*, besonders an Nackengegend und Beugeseiten der großen Gelenke. Daneben besonders auch das Scrotum derb infiltriert, gerötet,

mit Vergröberung des Hautreliefs. Nach intracutanen Injektionen in besonders stark ekzematöse Stellen Leukocytensturz um 2500 (7100—4600).

6. *Universelle Psoriasis* mit stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden. Nach Injektion in die psoriatische Haut Leukocytensturz um 1900.

Wenn natürlich auch Klarheit darüber besteht, daß bei so labilen Verhältnissen, wie sie die Leukocytenzahlen darstellen, schon erhebliche Schwankungen vorliegen müssen, um sie verwerten zu können, so dürften besonders die ersten 5 Fälle, aber auch der letzte Fall doch durchweg als positive Reaktionen, wenn wir das Eintreten des Leukocytensturzes so bezeichnen wollen, betrachtet werden. (*Widal* hat als Minimum für brauchbare Werte die Zahl von 2000 angegeben. Diese ist in den meisten von unseren Fällen überschritten, beim letzten nahezu erreicht.)

Wäre die Reaktion immer negativ ausgefallen, so würde natürlich eine viel größere Anzahl von Untersuchungen notwendig gewesen sein, um die Annahme der Beteiligung der Haut an dem Ausfall der Reaktion zu stützen. Da wir aber bei noch so schwer veränderter Haut regelmäßig den Leukocytensturz eintreten sahen, so mögen diese Fälle von universeller Erkrankung der Haut genügen, um zu zeigen, daß von uns kein Unterschied festgestellt werden konnte, ob es sich nun um Injektionen in kranke oder gesunde Haut gehandelt hat.

Wir haben dann noch eine Reihe von Fällen mit *umschriebener* Hauterkrankung (es handelt sich meistens um Ekzem- und Psoriasiskranke) untersucht, bei denen die Injektion in die kranke Hautstelle vorgenommen wurde; auch hier stellte sich regelmäßig nach der intracutanen Injektion eine Verminderung der Leukocytenzahlen um 2000—3000 ein.

Ausdrücklich sei festgestellt, daß die Entnahme des Blutmaterials natürlich immer unter denselben Verhältnissen und an denselben Körperstellen, z. B. Fingerbeere, vorgenommen wurde.

Ich glaube nach dem Vorausgegangenen, der *Beschaffenheit* des Hautorgans eine wesentliche Mitwirkung an dem Abfall der Leukocytenzahl absprechen zu müssen. Wie veränderlich die Leukocytenzahlen sind, geht daraus hervor, daß (vgl. *Glaser*) alimentäre Leukocytosen und Leukopenien physiologischerweise nicht bestehen, sondern daß der Wechsel in den Leukocytenzahlen das normale Verhalten darstellt. Wo es zu Schwankungen in den Leukocytenzahlen ohne alimentäre Ursache kommt, sind Tonusschwankungen im Gefäßsystem als Ursache anzunehmen. Es sei an dieser Stelle auch auf die Ausführungen von *Worms* Bezug genommen, der darauf hingewiesen hat, daß nicht allein die intracutane Injektion, sondern auch einfache dermographische Reizung oder Stich mit der Franckeschen Nadel schon genügt, um das Blutbild im Sinne eines Leukocytensturzes zu verändern.

Ich wollte in diesen kurzen Ausführungen keine Hypothese über die Ursache des Verhaltens der Leukocytenzahl aufstellen, sondern nur

im Gegensatz zu *Kartamischew* nachweisen, daß die kranke Haut sich in ihrem Verhalten von der gesunden bezüglich der intracutanen Injektion nicht unterscheidet.

Literatur.

Müller, E. Fr., Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 29; 1922, Nr. 43 u. 51. — *Hoff* und *Waller*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22. — *Hahn*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 34. — *Ritter*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17. — *Glaser*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 34. — *Kartamischew*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **46**, H. 1. — *Worms*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **14**, 418. H. 7.

Nachtrag bei der Korrektur: In den letzten Wochen erschien eine Arbeit von *E. F. Müller* (Münch. med. Wochenschr. 1925 Nr. 4 S. 125/26.), in der der Nachweis zu erbringen gesucht wurde, daß bei Vorliegen von chronischer Lichenifikation an der Haut, überhaupt bei örtlicher oder allgemeiner Schädigung der Leukocytensturz ausbleibt. Wir haben inzwischen noch drei Fälle untersucht:

1. Universelle Psoriasis: Leukocytensturz von 6400: 3500.
2. Seit vielen Jahren bestehende Neurodermitis circumscripta mit derber Infiltration der Haut. Nach Injektion in den Krankheitsherd Abfall um 2700.
3. Intracutane Injektion in eine große Narbe nach Lues maligna: 7900 auf 3500.

Diese positiven Versuche müssen wir im Gegensatz zu den von *E. F. Müller* erhobenen Befunden als eine Bestätigung obiger Schlußfolgerung ansehen.

Morbus Bowen.

Von

L. Arzt und M. Biach.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie. — Vorstand: Prof. Dr. *G. Riehl.*)

(Eingegangen am 4. Oktober 1924.)

Bei der Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes der Bowenschen Krankheit und der Spärlichkeit der bisher berichteten, sicher zu ihr gehörigen Fälle, ist die Mitteilung der folgenden Beobachtungen berechtigt.

Fall 1. 41 jähriger Kaufmann. In der Ascendenz keine Hautkrankheiten. Familienanamnese o. B. Beginn vor 18 Jahren mit zuerst kleinen Flecken an der Stirn, besonders an der Haargrenze, später an Hals, Schultern, endlich auf der vorderen Brustpartie. Langsame Progredienz, deutliche Vermehrung der Einzelerscheinungen erst im letzten Jahr. Von den namhaftesten Dermatologen Deutschlands und auch anderer Länder untersucht ohne bestimmte Diagnose. Verschiedenartige Therapie erfolglos, jedoch wesentliche Besserung nach Röntgen.

Status (*Juli* 1924): Intern normal. An der Stirn, den Schläfen, das Capillitum mitergreifend ovale, kaffeebraun gefärbte *Flecke*, meist ca. kleinbohnengroß, fast vollständig im Niveau gelegen, ein Herd über dem rechten Ohr, in das Capillitum hinein sich erstreckend, mit kleiner Kruste bedeckt. In der Schnurrbartgegend vereinzelt gleiche Efflorescenzen, Wangen frei. *Prädilektionsstelle* der kollierartig von Herden umsäumte Hals. Ihr *klinisches Bild* dadurch *different*, daß ein Großteil der Efflorescenzen nach Röntgen Atrophien und Teleangiektasien aufweist. Die unveränderten Herde vom gleichen Typus wie an der Stirn, nur ihre Farbe etwas different, die periphere Partie intensiver braun, dieser Anteil der Herde sich auch leicht über die umgebende Haut erhebend. Reichliche Efflorescenzen in der Gegend beider *Claviculargruben*, rechts mehr als links, und im Bereich des Sternums. Vereinzelte Herde über die *Arme* ausgestreut, ebenso am *Stamm*, hauptsächlich an der Vorderseite, am Rücken nur in der Gegend der Kleiderbundfurche. Am *Dorsum der Hände* rechts wie links 2—3 braune Flecke. Am *Daumen* der linken Hand, dorsal, über die Haut der Gelenke sich fort erstreckend, ein ca. $1^1/_2$ *cm langer, strichförmiger Herd*, blaßrosa, aus kleinen, linsengroßen Knoten zusammengesetzt. Am Stamm spärliche Naevi pigmentosi, vereinzelt auch pilosi.

Ungefähr unter dem gleichen klinischen Bilde wurde der Pat. vor Jahresfrist von einem von uns ambulatorisch gesehen und die klinische *Wahrscheinlichkeitsdiagnose multiple Epitheliome* gestellt. Jetzt wurde, wie das erstemal, ein Stück, und zwar am Rücken exzidiert (Serienschnitte).

In der ersten Excision (Hist. Prot. 4593) *Epidermis in verschieden mächtiger Entwicklung*; stellenweise nur als dünner Streifen, an zahlreichen Stellen aber

mächtig verdickt, senkt sich auch etwas in die Cutis nach abwärts, so daß in der Umgebung dann die Andeutung eines Papillarkörpers zustande kommt. In diesen Anteilen vor allem das *Rete beträchtlich verbreitert*. In der Basalschicht ziemlich *reichlich Pigment*, darüber *im Rete große, verschiedenartig geblähte Zellen mit einem meist intensiv gefärbten, randständigen Kern*, deren Protoplasma fast keine Farbe aufnimmt. Darüber eine Zellage mit außerordentlich deutlichen, verschieden großen Granula im Protoplasma, welche sich mit den Kernfarben intensiv blau färben. Str. corneum verdickt, enthält noch tingible Kerne. Die Gefäße der Cutis nur in geringem Grade von Rundzellen umgeben.

Die zweite Excision (Sommer 1924) (Hist. Prot. 5219) ergab teilweise die gleichen Veränderungen, vielleicht nur mit dem Unterschied, daß die *Veränderungen* in der Epidermis *nicht nur herdweise* auftreten, sondern *über weite Strecken* sich fortsetzen. Auch das Auftreten der sich intensiv mit Hämalaun färbenden *Granula* im Protoplasma ist stärker ausgeprägt. Außerdem aber konnten in anderen Schnitten *intensiv dunkel gefärbte, große, plumpe Zellkerne* von ganz *eigentümlichen, oft bizarren Formen* knapp oberhalb der Basallage, also das, was *Bowen* als „*clumping*" bezeichnet, festgestellt werden. Diese atypischen Kerne von so gigantischer Form erinnern teilweise schon an die Polymorphie der Carcinomzellen, wobei aber zu betonen ist, daß die *Begrenzung der Epidermis* gegen die Cutis an allen Stellen *außerordentlich scharf* sich absetzt. Daneben noch zahlreiche andere Zellen mit *atypischen Mitosen* der verschiedensten Form. Neben den Vakuolisierungsvorgängen in der ersten Excision, dem Auftreten der Clumping-Zellen in der zweiten wäre noch die Vereinigung beider an einzelnen Stellen hervorzuheben.

Die strichförmige Hautveränderung am Dorsum des rechten Daumens, welche klinisch am ehesten einem Naevus glich, ergab in einer Serienreihe (Hist. Prot. 5240) untersucht wohl eine Dickenzunahme der Epidermis, eine Hyperkeratose, aber eine nur ganz geringe Vakuolisierung und keine Clumping-Zellen.

Es fand sich also bei dem 41jährigen Mann eine *Dermatose mit fleckenförmigen Herden am Körper*, welche histologisch vor allem durch *Dyskeratose und Clumping-Zellen* ausgezeichnet, zum „Morbus Bowen" zu rechnen ist, und zwar zum *Typus der multiplen, fleckförmigen Erkrankungen*.

Fall 2. 63 jährige Frau. Ein Partus, Kind mit 13 Jahren gestorben. Familienanamnese o. B., immer gesund. Beginn des Leidens *vor ca.* 15—16 *Jahren* mit einer kleinen, schuppenden Stelle in der rechten Inguinalgegend knapp unterhalb der Spina iliaca ant. sup., mitunter Jucken und langsame Zunahme der Größe. Vor ca. 1 Jahr zum erstenmal an der Klinik; Differentialdiagnose zwischen oberflächlichstem Epitheliom, chronischem Ekzem und behandelter Psoriasis.

Status (1924): *Ovale Plaque*, knapp unterhalb der rechten Spina il. ant. sup., Längsdurchmesser 7 cm, Höhendurchmesser $4^1/_2$ cm. Die lateralen Randpartien scharf nach außen und unten gegen die normale Haut begrenzt, Begrenzungslinien gyriert. Medial hin Begrenzung außerordentlich unscharf und allmählicher Übergang in die normale Haut. Nach aufwärts Umgebung braun pigmentiert, in der Inguinalfalte stellenweise Depigmentation. In inguine selbst lineare Narbe nach einer ca. vor Jahresfrist ausgeführten Excision. Die *charakteristischsten Veränderungen* des Herdes im äußeren unteren Quadranten; *gyrierte Begrenzung*, Entstehung aus konfluierten Einzelherden, braunrot, am Rande aber geradezu braun, so daß dadurch eine deutliche Grenzlinie entsteht. In diesem Bereich prominiert der Herd auch geringgradig, dabei spärliche Schuppung. Die Hautfelderung in diesem Quadranten gegenüber der normalen Haut deutlicher ausgeprägt. Regionäre Lymphdrüsen nicht zu tasten.

Auf der Haut des ganzen Stammes, vor allem in der vorderen Schweißfurche, dann unter den Brüsten und in den Kleiderbundfurchen, besonders am Rücken, zahlreiche, kleinere und größere, teils etwas verruköse, senile Warzen. Dazwischen kleine Pigmentnaevi. Gesichtshaut etwas senil verändert, dunkelbraun, zahlreiche Lentigines. Haut der Arme und Hände stark pigmentiert, am Dorsum senile Veränderungen.

Histologische Untersuchung von Hautstücken aus dem Krankheitsherd der Inguinalgegend (Serienschnitte). (Hist. Prot. 4863): Bei der vor längerer Zeit ausgeführten *ersten Biopsie* ausgesprochene streifenförmige Zellinfiltration in der Cutis und geringe Hyperkeratose, also Veränderungen, die vielleicht am ehesten mit einem chronischen Entzündungsprozeß hätten erklärt werden können. *Neuerliche Untersuchung* (Sommer 1924, Hist. Prot. 5241): Epidermis beträchtlich mächtiger als in der gesunden Umgebung mit *breiten Epithelzapfen*, dazwischen ein ziemlich hoher Papillarkörper und in der oberflächlichen Cutisschicht *geringgradiges Infiltrat*. In dem so veränderten Epidermisbereich hochgradige *Vakuolisierung* der Zellen im Rete, zwischen denselben jener Zustand, den *Darier* als *altération cavitaire* bezeichnet, und außerdem noch *Kerne bizarrster Form, also die „Clumping Bowens"*. Dabei oft mitten im Rete eine *Verhornung der Zellen* zu beobachten, die sich dann mit Eosin intensiv rot färben. Die Begrenzung gegen die Cutis an allen Stellen außerordentlich scharf.

Also in diesem Falle: eine einzelne, zweifelsohne aus mehreren Herden hervorgegangene *Plaque* in der Inguinalgegend, für die histologisch wiederum sich Veränderungen in der Epidermis nachweisen ließen, die kurz mit der Bezeichnung *Dyskeratose*, den Begriff in der weiteren Fassung gebraucht, belegt werden können.

Unsere Beobachtungen betreffen also *2 Fälle* von Bowenscher Erkrankung mit *multiplem und singulärem Auftreten*, die auch den außerordentlich *chronischen Verlauf* — 18 Jahre im 1. Fall, ca. 16 Jahre im 2. Fall — zeigen. Beide Fälle, und das soll besonders betont werden, waren rein lokale Erkrankungen, Lymphdrüsen, geschweige denn innere Organe, waren frei von Erscheinungen.

Auf die einzelnen, bisher mitgeteilten Fälle der Bowenschen Erkrankung einzugehen, ist aus Raummangel hier nicht möglich. Unserer Literaturbesprechung sollen nur *drei Publikationen* zugrunde gelegt werden: *die erste deutsche Publikation von Max Jessner* (1921), die kürzere *Mitteilung Langers* (1924) und die *monographische italienische Darstellung* von *Cesare Ducrey* (1923). Seit diesen Arbeiten wurde noch in Wien ein Fall von *Back* demonstriert. Auf Grund dieser Publikationen (vgl. besonders die tabellarische Übersicht *Ducreys*) konnte ich einschließlich des Falles *Langers* zirka 30 Fälle zusammenstellen; dazu als 31. der Fall *Savatard*, als 32. der Fall *Back*, als 33. und 34. unsere Beobachtungen. Zur Vermeidung eines Mißverständnisses möchte ich gleich betonen, daß der Fall 3 von *Darier* (seine Observation V) mit dem Falle *Danel* identisch ist. Diese Zahl könnte vielleicht dadurch noch eine Erweiterung erfahren, daß noch einige Publikationen, die ja *Ducrey* in seiner Bibliographie zusammengestellt hat, hierhergezählt

würden, obwohl sie unter anderem Namen veröffentlicht wurden. Legt man aber bei der Beurteilung dieser Fälle einen *strengeren Maßstab* an, so reduziert sich die Zahl ganz bedeutend. Für die Zugehörigkeit eines Falles zu dieser Erkrankung scheinen uns *zwei Kriterien*, abgesehen vom klinischen Bilde, von eminenter Bedeutung: 1. die Erbringung eines *histologischen Befundes* mit den mehrfach erwähnten Charakteristica, und 2. das *Fehlen von Metastasen in Lymphdrüsen oder inneren Organen.* Über das erste Kriterium sind nicht viel Worte zu verlieren, weil ja gerade bei der Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes es wohl schlechterdings *unmöglich* ist, die *Diagnose mit Sicherheit ohne histologische Untersuchung zu stellen.* Anders steht es vielleicht mit dem Auftreten von Metastasen. Wenn man die Bilder, welche solche Veränderungen in den Lymphknoten zeigen, wie sie z. B. *Darier* in seiner Arbeit abbildete, betrachtet, so handelt es sich um Plattenepithelbefunde atypischer Form in regionären Lymphdrüsen oder, wie er im Text erwähnt, ohne dafür auch entsprechende Bilder zu bringen, in den inneren Organen. Faßt man die Bowensche Erkrankung als präcanceröse Dermatose auf — und so wurde sie auch von *Bowen*, der diese Krankheit ja zum erstenmal beschrieb, und auch von *Darier* bezeichnet —, so ist mit diesem Namen ein metastatischer Prozeß nicht in Einklang zu bringen; denn die Metastase bei einer Geschwulstbildung epithelialer Natur ist das Charakteristicum der malignen Entartung und damit der Beweis eines echten Carcinoms.

Wenn wir diese zwei Momente bei den 34 Fällen für die Beurteilung, ob es sich um einen Morbus Bowen handelt oder nicht, heranziehen, so wird *die Zahl eine wesentlich geringere*; im ganzen restieren *dann* — ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben —, *12 Fälle*, und zwar die ersten zwei Beobachtungen von *Bowen* (1, 2), die zwei Fälle *Jessners* (3, 4), *Hissink* (5), der erste Fall von *Ducrey* (6), der Fall *Broers* (7), *Langer* (8), *Savatard* (9), *Back* (10) und unsere beiden Fälle (11, 12). Ein histologischer Befund war mir nicht zugänglich in dem Falle *Rasch*, *Korsbjerg* und im Falle *Covisa* und *Pineda*. Als fraglich könnte unserer Meinung nach noch der Fall *Pautrier* erwähnt werden, bei dem aber *Jadassohn* die Diagnose multiple Epitheliome stellte, und 3 Fälle von *Little*, die zwischen Bowenscher Dermatose und Ulcus rodens schwanken, sowie der 2. Fall von *Ducrey*, den er „Epithelioma Pagetoides“ bezeichnete.

Die *Differentialdiagnose* der Bowenschen Erkrankung, die ja deswegen durchgeführt werden muß, um die Berechtigung, dieses Krankheitsbildes als solches abzutrennen, zu erbringen, wird, wenn wir von entzündlichen Prozessen absehen, sich auf der einen Seite mit den *Epitheliomen* und der *Paget disease*, auf der anderen Seite mit den *Naevi* beschäftigen müssen. *Bei der Differentialdiagnose gegenüber den*

Epitheliomen kommen nur jene Formen in Frage, welche sich durch ihre außerordentliche Oberflächlichkeit auszeichnen, und das sind vor allem jene, welche entweder mit dem Namen Ulcus rodens oder der Bezeichnung *Basalzellencarcinom* zu belegen sind. Dabei kommen sowohl jene Formen in Frage, welche singulär auftreten oder, wenn sie multipel sind, sich auf ein bestimmtes Hautgebiet begrenzen, als auch jene, welche in die Gruppe der multiplen Epitheliome im engeren Sinne einzureihen sind, wie sie von *Arning* am Kongreß in Hamburg gezeigt wurden und bei dieser Gelegenheit durch die Diskussionsbemerkungen als nicht so seltene Affektionen sich dargestellt haben. Beide Gruppen bauen sich histologisch aus einer *Zelltype*, welche morphologisch den *Basalzellen* entspricht, auf und besitzen vereinzelt ein infiltratives Wachstum. Jedenfalls lassen sie alle die erwähnten Charakteristica des Morbus Bowen vermissen.

Ist also die Differentialdiagnose zu diesen Formen der Epitheliome, wie es uns scheint, auf Grund des histologischen Bildes eine relativ leichte, so ist die Stellungnahme *gegenüber der Paget disease zweifelsohne eine schwierigere.* Allerdings muß hier betont werden, daß wir bei der Paget-Erkrankung vollständig voneinander zu trennende, aber nur mit dem gleichen Namen belegte pathologische Zustände zu unterscheiden haben, und zwar den metastatischen Paget, welcher der Ausdruck einer bestimmten Form der Metastase eines Drüsenkrebses vorstellt und die echte Paget-Affektion, die zum Unterschied von der ersten vom Deckepithel selbst ausgeht und in die Gruppe der präcancerösen Erkrankungen einzureihen ist. Bei der Differentialdiagnose gegenüber dieser zweiten Form könnte vielleicht die *Lokalisation des Paget an der Mamilla* herangezogen werden, ein Kriterium, das aber nicht absolut beweisend ist, da wir auf Grund der Beobachtungen in der Literatur seit der Publikation *Pagets* im Jahre 1871 auch bei dieser präcancerösen Form der Paget-Erkrankung eine extramamilläre Lokalisation kennen gelernt haben. Die Differentialdiagnose muß sich daher fast ausschließlich auf den *histologischen Befund stützen* und ergeben sich beim Vergleich beider Affektionen doch immerhin einige Unterschiede. Wenn auch vielleicht die Altération cavitaire mit einem intracellulären Ödem bei beiden Erkrankungen vorkommt, so *fehlt* doch zweifelsohne bei der Paget disease das gleichzeitige Auftreten der *Dyskeratose*, zu welchem *Darier* auch die „clumping Bowens" zählt. Beim Paget findet sich wohl die eine oder andere große Zelle mit einem runden Kern, meist blaß gefärbtem Protoplasma (*Pagetzelle*), aber keine Verklumpung des Chromatins, wie sie gerade beim Bowen als charakteristisch zu betonen ist. Wenn man beide Affektionen Paget und Bowen von dem Standpunkt ihrer Verwandtschaft zum wirklichen Krebs betrachtet, so wird man bei der Durchmusterung der Bilder der Bowenschen Erkrankung

zweifelsohne vielmehr an ein Carcinom zu denken haben, als bei der Paget-Erkrankung, vorausgesetzt, daß es sich um jene *zweite Form* handelt, welche vom Deckepithel ausgeht, und nicht um jene, bei welcher der Prozeß in der Epidermis ein sekundärer ist.

War also auf der einen Seite die Differentialdiagnose des Morbus Bowen gegenüber den Geschwülsten oder eine ihr verwandte Erkrankung, wie die Paget disease, durchzuführen, so ist es vielleicht auch notwendig, die *Stellung des Morbus Bowen gegenüber den Naevi kurz zu erörtern.*

Abgesehen davon, daß beim Bowen von mehreren Autoren, wie *Ducrey* und *Darier* und auch in der Arbeit von *Langer* die Frage des Naevus aufgerollt wird, wurde in allerjüngster Zeit von *Riehl* in der Wiener dermatologischen Gesellschaft ein Fall demonstriert, der ein Individuum von 5 Jahren betraf und bei dem es sich klinisch um einen *strichförmigen, systemisierten, halbseitigen, verrukösen Naevus* gehandelt hat. Bei der *histologischen Untersuchung* hat sich nun eine Veränderung in der Epidermis ergeben, welche vielleicht am besten mit der Bezeichnung *atypischer Verhornungsprozeß* belegt wird.

So fand *Riehl* Keratohyalin führende und in ihren peripheren Protoplasmateilen bereits verhornte Zellen mit geschrumpften Kernen in den tiefen Lagen des Rete Malpighii stellenweise knapp über der Basalzellenschichte, also eine Dyskeratose eigener Art. Trotzdem bestehen auch gegenüber diesem, wie mir scheint, einzig dastehenden Krankheitsbild *manche Differenzen*, da gerade die „clumping Bowens" nicht zu finden waren, ganz abgesehen von dem klinischen Bild, das ja im Falle *Riehls* dem des strichförmigen, verrukösen Naevus entsprach.

In Kenntnis dieser *Riehl*schen Beobachtung haben wir gerade auf den strichförmigen Naevus, der sich im Falle 1 fand, unser Augenmerk gelenkt, obwohl er klinisch nicht dem *Riehl*schen Falle glich, doch konnten wir im histologischen Bild keine Identität mit den fleckförmigen Hauterkrankungen feststellen. Wenn also zweifelsohne nicht nur durch die Hinweise in der Literatur — zuletzt erst wieder in einer Arbeit von *Eliascheff* über das „Epithelioma pagetoide" —, sondern gerade durch den *Riehl*schen Fall *ein gewisser Zusammenhang* zwischen Morbus Bowen und Naevus gegeben ist, so glauben wir doch sagen zu können, daß der *Beweis* dafür, daß die Bowensche Dermatose ein Naevus ist, bisher *noch nicht erbracht erscheint.*

Falls es aber begründet ist, eine Krankheitsgruppe „*präcanceröse Affektionen*" aufzustellen, ein Standpunkt, der derzeit sich großer Beliebtheit erfreut, obwohl er auch vielfach nur als Verlegenheitsvorgang zu bezeichnen ist, so glauben wir, daß die Bowensche Erkrankung wohl als eine der berechtigsten in diese Gruppe einzurechnen wäre. Über die Ursache der Affektion kann keinerlei Urteil abgegeben werden; ja, es müßte sogar besonders hervorgehoben werden, daß äußere Reize bei den multiplen Herden kaum für das Zustandekommen herangezogen werden können, so daß man genötigt ist, *Anlageanomalien* zur Erklärung heranzuziehen. Damit aber kommt man wiederum *dem Naevus-*

begriff außerordentlich nahe, der ja gerade, wie schon auseinandergesetzt, für den Morbus Bowen durch den Fall *Riehl* eine wesentliche Stütze erfuhr, wenn wir ihn auch nicht als für die Bowensche Erkrankung *bewiesen* betrachten können.

Literatur (Auszugsweise).

Jessner, M., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 361. 1921. — *Langer*, Dermatol. Wochenschr. **78**, 417. 1924. — *Ducrey, C.*, La dermatosi precancerosa del Bowen. Roma 1923. — *Savatard, L.*, Brit. journ. of dermatol. **35**, 405. 1923. — *Back*, Wien. dermatol. Ges., Sitzg. v. 13. III. 1924. — *Riehl*, Wien. dermatol. Ges., Sitzg. v. 5. VI. 1924. — *Eliascheff*, ref. Zentralbl. f. Dermatol. **10** 271. 1924. Nach Abschluß erschienen: *Grütz*, Dermatol. Wochenschr. **79**, 1193. 1924.

Die Besniersche Prurigo.

(Bemerkungen zu der Arbeit von Ph. Keller: „Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem“. Archiv für Dermatologie, Bd. 148, S. 82.)

Von

Prof. C. Rasch,

Direktor der Universitätshautklinik in Kopenhagen.

(*Eingegangen am 26. Januar 1925.*)

Zu der in dem interessanten Artikel von *Ph. Keller* erwähnten Krankheit, die er (mit *Rost*) als „*spätexsudatives Ekzematoid*“ bezeichnet, möchte ich bemerken, daß diese Krankheit in Kopenhagen recht häufig ist und von mir schon im Jahre 1903 in der 1. Auflage meines Buches: „Über die Krankheiten der Haut“ (Kopenhagen 1903, dänisch) beschrieben wurde, wobei ich ihr den Namen „*Besniers Prurigo*“ gab. Ich habe diesen Namen gewählt, 1., weil die lokalen Symptome von anfallsweise auftretendem Jucken eingeleitet und begleitet werden; 2., weil die Krankheit einen Teil der von *Ernest Besnier* beschriebenen diatetischen Prurigoformen ausmacht. (S. *Ernest Besnier*, Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques. [Dermatites multiformes prurigineuses chroniques et paroxystiques du type du Prurigo de Hebra.] Soc. de dermatologie et de syphiligraphie, 12. V. 1892.) Während *Besnier* geneigt schien, diese Prurigoform als der Prurigo-Hebra zugehörend zu betrachten, glaube ich, daß wir es mit einer von dieser ganz verschiedenen Affektion zu tun haben.

Ich habe weiter die Krankheit ausführlicher beschrieben in einer Mitteilung am zweiten Kongreß des nordischen dermatologischen Vereins zu Stockholm, den 5.—7. VI. 1913 (Über Besniers Prurigo, Verhandlungen dieses Kongresses, S. 9—15; Nordisk medicinsk Arkiv 1913, deutsch), wobei ich über 30 Fälle berichten konnte, von denen 5 mit Asthma kompliziert waren. Während sowohl *Besnier* wie *Sabouraud* sich sehr pessimistisch bezüglich der Behandlungsresultate äußern, habe ich (l. c.) eine Behandlung angegeben, die wenigstens in einem Teil der Fälle gute Resultate gibt, nämlich eine strenge lacto-vegetabilische Diät. Diese Erfahrung stimmt sehr gut mit unseren späteren Versuchen, welche zeigten, daß mindestens ein Teil der Fälle gegen verschiedene tierische Eiweißformen anaphylaktisch ist. Über diese noch sehr schwierigen und im Augenblick ungelösten Fragen hat der erste Assistent unserer Klinik, Dr. med. *H. Haxthausen* am 6. Kongreß des nordischen dermatologischen Vereins in Helsingfors (August 1924) eine Mitteilung gemacht, welche in einem der nächsten Hefte des „Annales de dermatologie“ erscheinen wird.

Autorenverzeichnis.





